FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N° 127

EVALUATION DU RISQUE ATHEROGENE EN FONCTION DE LA REPARTITION DU CHOLESTEROL PLASMATIQUE.

ETUDE STATISTIQUE PORTANT SUR 780 DOSSIERS.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth SCHOTTER

née le 14 février 1946

à TUNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0039

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N°

EVALUATION DU RISQUE ATHEROGENE EN FONCTION DE LA REPARTITION DU CHOLESTEROL PLASMATIQUE.

ETUDE STATISTIQUE PORTANT SUR 780 DOSSIERS.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth SCHOTTER

née le 14 février 1946

à TUNIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY, Doyen
M. A. MARIN, Assesseur
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. J.P. DIDIER, Assesseur
M. J. GUERRIN, Assesseur

M. J. GUYOT, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
M. G. PALLOT, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile : M. ALISON
Hépato-Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine Légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie Chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Histologie : P. ZAHND
Médecine expérimentale Immunologie : F. MARTIN
Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON
Physiologie : J.P. DIDIER
Radiologie (diagnostic) : J. P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anatomie pathologique : E. JUSTRABO

Anesthésiologie : B. CAILLARD

M. WILKENING

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Biochimie Médicale : G. MACK

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

J.P. FAVRE

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Dermatologie : D. LAMBERT

Endocrinologie, métabolisme, nutrition : J.M. BRUN

Gynécologie et Obstétrique : J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie (thérapie) : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale : G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

SERMENT D'HYPPOCRATE

Devant l'effigie d'HYPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : *Monsieur le Professeur R. PUTELAT*

Membres : *Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY*
Monsieur le Professeur P. PADIEU
Monsieur le Professeur agrégé J.M. BRUN
Monsieur E. WULFERT, Membre invité

- *A MES PARENTS,*

pour leur soutien affectueux tout au long de mes études et de ma vie.

- *A MON FILS, THIERRY,*

pour sa patience envers une mère étudiante.

- *A NOTRE MAITRE*

Mr. le Professeur R. PUTELAT

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il soit ici remercié de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder pour ce travail.

Sa bienveillance et sa compréhension nous ont beaucoup touchée .

Qu'il veuille bien voir en ce travail l'expression de notre très grande reconnaissance.

- *A NOS JUGES*

Mr. le Professeur J.B. BOUHEY, Doyen de la Faculté de Médecine

Mr. le Professeur P. PADIEU

Mr. le Professeur Agrégé J.M. BRUN

Nous les remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour tout ce qu'ils nous ont enseigné.

- *Mr. E. WULFERT, Directeur Scientifique des Laboratoires FOURNIER de Dijon.*

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous éclairer de ses conseils et mettre à notre disposition les moyens qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail, et en particulier :

- *Madame DINET qui, avec une aimable disponibilité, nous a facilité l'étude des dossiers de malades.*

- *Madame MASSOL pour sa participation à la constitution de la bibiographie.*

- *Monsieur PASCAL, responsable de la mise au point de l'athérotest.*

- *Monsieur WALRANT qui s'est chargé de l'exploitation informatique des résultats.*

- *Les Laboratoires FOURNIER - DIJON pour leur contribution dans la réalisation pratique de cet ouvrage.*

PLAN

INTRODUCTION

I. Données épidémiologiques et but de l'étude

*II. Lipoprotéines et athéroscl*érose

METHODE

I. Population étudiée

1. Recrutement

2. Fiche clinique

3. Classification

II. Dosage des lipoprotéines

1. Principe

2. Technique

RESULTATS

I. Résultats cliniques

II. Résultats biologiques

III. Confrontation des résultats cliniques et biologiques.

DISCUSSION

INTRODUCTION

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET BUT DE L'ETUDE

D'après les dernières statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé [1], 48,5 % des décès enregistrés pour l'année 1976 en Europe de l'Ouest sont dûs aux maladies cardiovasculaires dont la plupart ont pour origine l'athérosclérose.

Bien que les causes exactes de l'athérosclérose soient encore inconnues, il est certain que l'accumulation du cholestérol dans la paroi artérielle est le processus dominant de la maladie.

1. Données épidémiologiques et étiopathogéniques

- De nombreuses études épidémiologiques [2,3] ont mis en évidence l'importance de l'hypercholestérolémie dans le développement de la maladie ischémique du coeur. Ce facteur peut suffire à lui seul, mais il accélère l'évolution de la maladie quand il est associé à d'autres facteurs [4,5].

S'appuyant sur ces données épidémiologiques, une étude histologique a été faite sur 20 000 biopsies artérielles de sujets d'âges différents, appartenant à 19 pays différents [6]. Les résultats montrent clairement que l'étendue des lésions aortiques et coronariennes, d'une part dépendent étroitement de la cholestérolémie des sujets, d'autre part sont indépendantes de la localisation anatomique et de la race des sujets.

.../...

.../...

A partir de ces données épidémiologiques et histologiques, des études [7,8] réalisées chez des primates non humains ont tenté de vérifier le rôle de l'hypercholestérolémie. Ces travaux confirment que l'hypercholestérolémie majeure induite par régime suffit à conduire à une oblitération des artères coronaires, donc à une sténose cliniquement décelable.

Pour vérifier que chez l'homme aussi, le cholestérol à lui seul suffit pour oblitérer les artères coronaires, il faut recourir aux études portant sur l'hypercholestérolémie majeure qui s'exprime dès la naissance. En effet, l'apparition d'autres facteurs de risque se développant avec l'âge, rend l'appréciation du facteur lipidique plus difficile.

C'est T.C. FOX[9] qui, le premier, il y a cent ans, a décrit l'existence de xanthomes associés à des douleurs angineuses et des "murmures systoliques" dans une population d'enfants.

Plus récemment, une étude [35] a porté sur le cas d'une fillette de 12 ans qui présentait cliniquement des xanthomes et un souffle d'éjection. Les auteurs ont confronté les résultats angiographiques montrant une lésion athéromateuse oblitérante au niveau de l'aorte ascendante et des ostium coronaires, aux résultats biologiques révèlant un taux de cholestérol qui oscillait entre 716 et 1142 mg/dl.

Les premiers débats sur la valeur prédictive des lipides plasmatiques comme facteurs de risque dans l'athérogénèse ont donc été longtemps centrés sur le taux du cholestérol [2,10] et des triglycérides [3].

- Après le cholestérol total, c'est sa répartition au niveau des lipoprotéines qui a été considérée comme responsable de l'étendue de l'atteinte coronaire.

En effet, on constate que les lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentent dans le sérum, proportionnellement au cholestérol plasmatique [2,11,12].

.../...

.../...

Des études angiographiques [13] montrent que l'oblitération des artères coronaires est d'autant plus importante que le taux de LDL-cholestérol est élevé. Le paramètre LDL-cholestérol plasmatique semble donc directement lié à l'étendue de la lésion athéromateuse.

Les travaux de E.B. SMITH [14] le confirment en montrant que le LDL-cholestérol plasmatique serait en partie retenu par l'intima, proportionnellement à sa concentration sérique. L'immobilisation du LDL-cholestérol plasmatique au niveau du mur artériel serait une étape intermédiaire dans le dépôt du cholestérol extra-cellulaire au niveau des lésions athéromateuses [15].

J.L. GOLDSTEIN [16] et R. ROSS [17], s'attachant à la composition protéique des lipoprotéines, suggèrent que l'Apo-B, protéine majeure des LDL, peut être directement impliquée dans l'athérogénèse.

H.F. HOFF et al [18] montrent que la concentration en Apo B-cholestérol de l'interstitium intimal est directement liée à la concentration plasmatique de LDL et suggèrent que l'accumulation d'Apo B-cholestérol dans l'intima, constitue le fondement de l'athérogénèse.

S'appuyant sur ces données physiopathologiques, P. AVOGARO et al [19] mettent en évidence des taux sériques élevés d'Apo B-cholestérol chez des sujets ayant survécu à un infarctus. Il ressort de leurs travaux que la valeur pronostique du LDL-cholestérol peut être affinée par la connaissance de l'Apo B-cholestérol, surtout pour les sujets dont l'âge dépasse 55 ans.

- D'autres auteurs ont centré leurs travaux sur le rôle du cholestérol contenu dans les lipoprotéines de haute densité (HDL) considérées comme facteur anti-risque [20,21,22]

L'étude angiographique de P.J. NESTEL [23] compare les effets de LDL-cholestérol et HDL-cholestérol sur l'étendue et la sévérité des lésions coronaires. La corrélation est nette pour les 2 types de lipoprotéines circulantes, mais elle est meilleure pour HDL-cholestérol.

.../...

.../...

2. But et présentation de l'étude

- Il ressort de l'ensemble de ces études que l'évaluation du cholestérol lié à l'Apo B au niveau du sérum est un bon reflet du cholestérol lié à l'Apo B contenue dans le mur artériel.

Le dosage de l'Apo B-cholestérol sérique est donc un moyen de dépister l'existence de la maladie athéromateuse.

Notre étude a pour but de chercher une corrélation entre les données cliniques de l'atteinte athéromateuse et le taux circulant des différentes fractions (Apo A-cholestérol, Apo B-cholestérol) du cholestérol plasmatique.

- Les données cliniques ont été recueillies auprès de 780 sujets recrutés au niveau de deux services de médecine du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de DIJON. Ce recrutement tout-venant oblige à tenir compte de plusieurs facteurs pouvant influencer le développement de la maladie athéromateuse. En effet, l'ischémie coronarienne est essentiellement influencée par l'hyperlipidémie [3,24,25], l'intolérance glucidique [26,27], la consommation tabagique [3,25,28,29], et l'hypertension [3,27,29]. Dans notre étude, nous tiendrons compte de ces facteurs de risque en les confrontant aux résultats du dosage du cholestérol lié à l'Apo A et l'Apo B.

Le test biologique que nous avons utilisé et qui a été mis au point par les Laboratoires FOURNIER - DIJON [30] est une nouvelle approche dans l'objectif de dépistage précoce de l'athérosclérose.

.../...

II. LIPOPROTEINES ET ATHEROSCLEROSE

Après un bref rappel de la structure et du métabolisme des lipoprotéines, nous évoquerons quelques hypothèses physiopathologiques éclairant l'étiopathogénie et l'athérosclérose.

1. Structure des lipoprotéines

Dans le plasma, les lipides entrent dans la composition de lipoprotéines complexes qui contiennent une composante protéique appelée apo-protéine, et des lipides polaires.

Les lipoprotéines sont classées selon leur densité, en 4 catégories :

- les chylomicrons ($d \leq 0,94$),
- les VLDL ($0,94 < d < 1,005$),
- les LDL ($1,006 < d < 1,063$),
- et les HDL ($1,063 < d < 1,21$).

Leur composition protéique d'après la nomenclature de P. ALAUPOVIC [32] est donnée par le tableau 1.

	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Apo Protéines majeures	Apo A_I Apo B Apo C	Apo B Apo C_I Apo C_{II} Apo C_{III} Apo E	Apo B	Apo A_I Apo A_{II}
Apo Protéines mineures	Apo A_{II} Apo E	Apo A_I Apo A_{II} Apo D	Apo C	Apo C_I Apo C_{II} Apo C_{III} Apo D Apo E

Tableau 1 : Composition lipoprotéique du plasma humain d'après la nomenclature d'ALAUPOVIC [32].

La structure des lipoprotéines est adaptée à la solubilisation des lipides dans le plasma. Les lipides non polaires, cholestérol estérifié et triglycérides, sont au centre d'une particule dont la surface est constituée de protéines spécifiques, cholestérol libre et phospholipides [33].

Les lipoprotéines assurent le transport des composants non polaires, d'origine endogène et exogène. Les acides gras sont transportés sous forme de triglycérides pour être stockés dans le tissu adipeux avant d'être utilisés à des fins métaboliques. Le cholestérol exogène et endogène est transporté au niveau des tissus extra-hépatiques pour être utilisés dans la structure membranaire des cellules [33].

2. Métabolisme des lipoprotéines

G.S. GETZ [34] reprend les concepts de base sur la biogenèse et le métabolisme des lipoprotéines, et propose un schéma en insistant sur le rôle essentiel des apolipoprotéines (figure 2). Cette revue physiologique, illustrée par la figure 1, est partagée par d'autres auteurs [10].

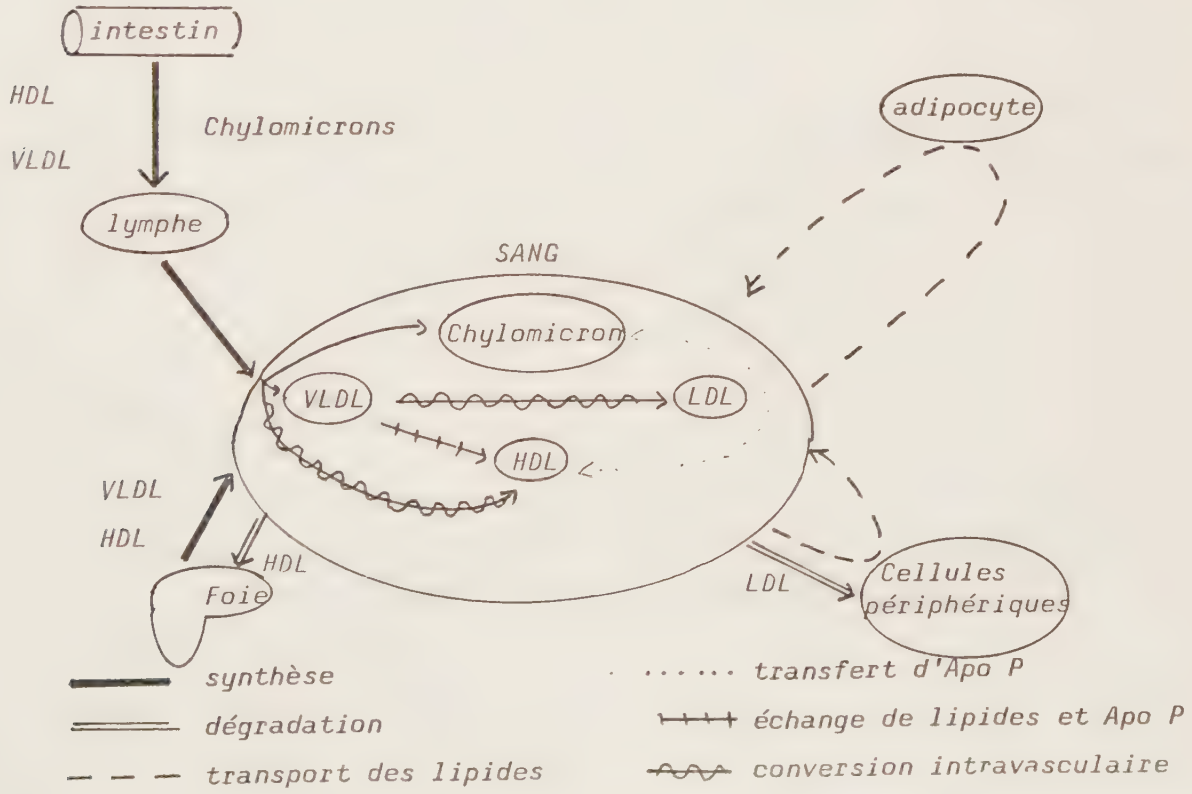


Figure 1 : métabolisme des lipoprotéines [34].

a) Métabolisme des chylomicrons :

Les chylomicrons naissants synthétisés par l'intestin contiennent des Apo A et Apo B insuffisantes pour leur maturation. Au moment de leur passage dans la lymphe, les chylomicrons reçoivent, par l'intermédiaire des HDL hépatiques, les Apo-protéines C et E avant de devenir des chylomicrons plasmatiques (figure 2). Les triglycérides sont alors hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LDL), les Apo A et Apo C sont récupérés par les HDL et la particule résultante constitue le chylomicron remnant qui est repris par le foie [82].

b) Métabolisme des VLDL :

Les VLDL d'origine intestinale contiennent de l'Apo A.

Les VLDL d'origine hépatique transportent les triglycérides endogènes et contiennent les apoprotéines B, E et C.

Ces particules sont hydrolysées, perdent les apoprotéines A et C qui sont récupérées par les HDL, et donnent les IDL [36] (lipoprotéines de densité intermédiaire). Ces lipoprotéines se transforment ensuite en LDL par un mécanisme non encore élucidé.

c) Métabolisme des LDL :

C'est sous la forme de LDL que le cholestérol pénètre dans les tissus extra-hépatiques. Ce cholestérol provient soit d'une synthèse hépatique, soit d'une production hépatique par l'intermédiaire des chylomicrons remnants.

d) Métabolisme des HDL :

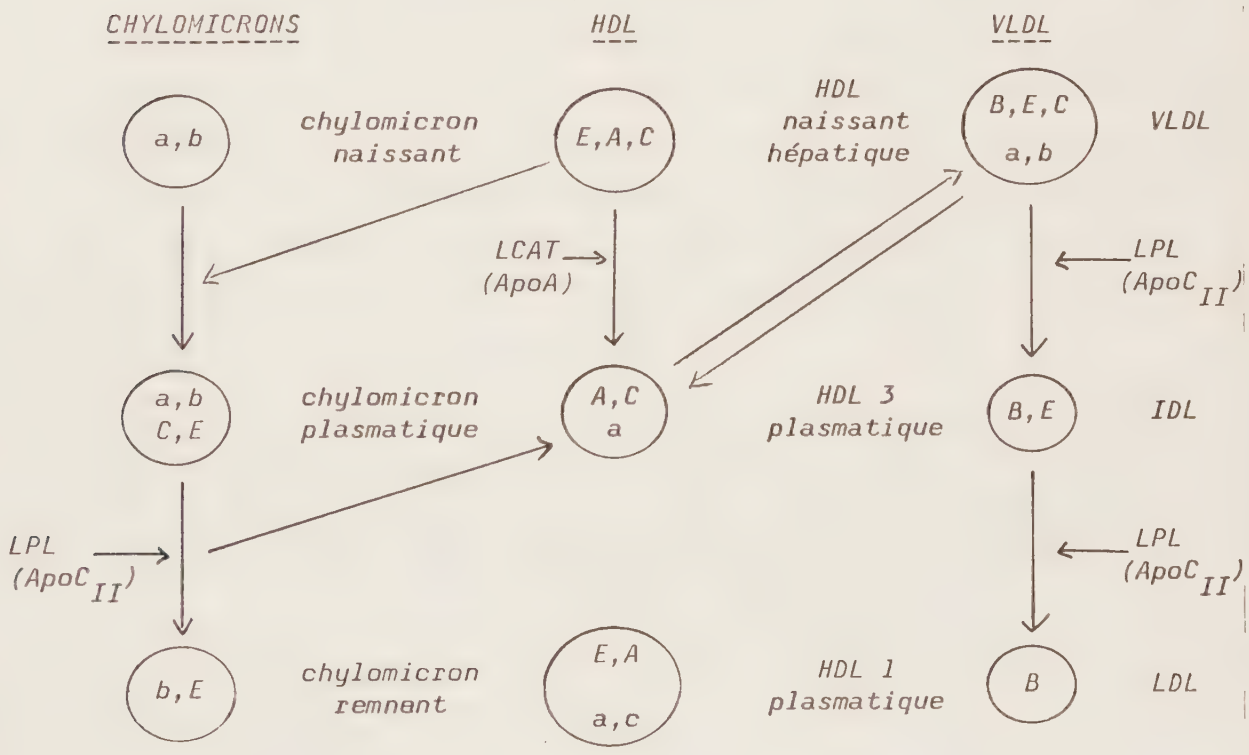
L'HDL d'origine intestinale est dépourvue d'Apo A et C, contrairement à l'HDL d'origine hépatique.

L'HDL naissant acquiert sa maturation par interaction avec les autres protéines circulantes au niveau plasmatique.

Les HDL pauvres en lipides servent d'accepteur de phospholipides et cholestérol non estérifié à la surface des lipoprotéines riches en triglycérides.

L'estérification du cholestérol contenu dans les HDL nécessite la LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase) avec pour co-facteur l'Apo A_I.

Les particules de HDL sont ensuite dégradées au niveau du foie.



a, b, c : Apo P d'origine intestinale
A, B, C, E : Apo P d'origine hépatique

Figure 2 : transferts apoprotéiques au cours du métabolisme des lipoprotéines.

La figure 2 permet de suivre les transferts d'Apo B.

L'apo B, d'origine intestinale, se combine aux lipides exogènes pour former les chylomicrons. Ceux-ci, sous l'action de la LPL (et du cofacteur Apo C_{II} provenant des HDL) donnent le remnant qui est repris par le foie [82]

L'apo B, d'origine hépatique, se combine aux lipides endogènes pour former les VLDL. Ceux-ci, sous l'action de la même LPL donnent les LDL qui sont reprises par les tissus extra-hépatiques. C'est sous cette forme que le cholestérol endogène (d'origine hépatique) et exogène (provenant des chylomicrons) arrive dans le mur artériel.

C'est donc l'évaluation du cholestérol contenu dans les LDL et lié à l'Apo B qui nous renseignera sur la constitution de l'athérome.

3. Physiopathologie des lipoprotéines et étiopathogénie de l'athérosclérose

Des perturbations peuvent survenir au cours des différentes étapes du métabolisme des lipoprotéines, plutôt que des anomalies au niveau de leur structure [37]. Que ce soit au niveau des échanges d'apoprotéines et lipides entre lipoprotéines, au niveau des modifications enzymatiques induites par LPL ou LCAT ou au niveau des captation et dégradation intra ou extra hépatiques, toute perturbation est responsable d'une modification des concentrations sériques des différentes lipoprotéines.

a. Anomalies du métabolisme des VLDL

Un dysfonctionnement de la régulation de la synthèse endogène des VLDL est responsable d'une hypertriglycéridémie [33]. Ceci se retrouve en cas de résistance à l'insuline [38] qui s'observe essentiellement dans l'obésité [38,39] et au cours de l'oestrogénothérapie [40].

./.

L'alcool qui augmente la synthèse des triglycérides hépatiques est responsable d'une augmentation de la synthèse des VLDL [41].

Un taux élevé de triglycérides est considéré par certains auteurs [42] comme un facteur indépendant de l'athérosclérose prématurée. D'autres auteurs [2] ne partagent pas ce point de vue.

Un taux élevé de VLDL peut augmenter le risque de l'athérosclérose prématurée quand il est associé à d'autres facteurs de risque de la maladie coronarienne comme le diabète [43].

b. Anomalies du métabolisme des remnants

L'accumulation du remnant non repris par le foie peut se rencontrer dans l'hypothyroïdie [44].

Les sujets présentant un taux élevé de remnant avec une augmentation des taux de triglycérides et cholestérol, semblent prédisposés à l'athérosclérose de façon précoce [45].

c. Anomalies d'action de la LPL

Une diminution du taux de LPL qui permet la captation des triglycérides exogènes et endogènes au niveau des adipocytes est souvent associée à une déficience en insuline [46]. Cette anomalie se retrouve dans l'hypothyroïdie [47], où l'hypertriglycéridémie semble liée à une diminution d'activité de la LPL.

d. Anomalies du métabolisme des LDL

L'accumulation des LDL dans le plasma se rencontre dans de nombreuses formes génétiques de l'hyperlipoprotéinémie [64], dans l'hypothyroïdie [79], et dans l'ingestion de graisses saturées [80].

L'augmentation de LDL-chol. est fréquemment associée à l'athérosclérose prématurée [2,4,5,51,55].

.../...

e. *Anomalies du métabolisme des HDL*

Les sujets ayant un taux élevé de HDL présentent moins souvent des signes d'athérosclérose que les sujets ayant un faible taux de HDL [81].

4. *Conclusion*

Toute perturbation dans le métabolisme des lipoprotéines est donc responsable de leur répartition et concentration plasmatique. Les lipoprotéines les plus abondantes et les plus facilement dosables sont les HDL et les LDL. La répartition du cholestérol sérique entre ces deux lipoprotéines peut être identifiée par l'intermédiaire de leur apoprotéine principale, soit l'Apo B pour LDL et l'Apo A pour HDL (Tableau 1).

Toute perturbation du métabolisme des lipoprotéines pourra donc être décelable en dosant l'Apo B-chol. et l'Apo A-chol.

Ces perturbations ayant un lien direct avec la genèse de l'athérosclérose, on peut imaginer que la valeur du rapport Apo A-chol./Apo B-chol. puisse être un bon reflet de cette maladie de la paroi artérielle.

METHODE

Notre étude rétrospective consiste à chercher une corrélation entre les paramètres biologiques (le taux de Apo B-chol et Apo A-chol.) et un état clinique, l'existence latente ou patente de la maladie athéromateuse.

L'établissement d'une fiche clinique nous a permis de répertorier l'ensemble des facteurs dits "de risque" vis-à-vis de la maladie athéromateuse.

Le paramètre biologique retenu est donc la répartition du cholestérol entre les lipoprotéines athérogènes et non athérogènes.

I. POPULATION ETUDIEE

1. Recrutement

Il s'agit d'une population hospitalière recrutée au niveau d'un service de médecine interne à vocation endocrinienne et métabolique et d'un service de cardiologie. Le début de l'étude concerne des sujets tout-venant. Par la suite, nous avons sélectionné en cardiologie, les sujets atteints d'insuffisance coronarienne et en médecine interne les sujets présentant une hyperlipidémie ou une pathologie influant sur le métabolisme lipidique.

Le dosage lipidique était inclus dans le bilan d'entrée et avait donc lieu avant l'institution de toute thérapeutique. Cependant, certains sujets suivaient un traitement avant leur entrée à l'hôpital.

./.

2- Fiche clinique

C'est en tenant compte de différentes études cliniques faites en associant différemment tous les facteurs de risque que nous avons tenté d'établir un fiche clinique. Cette fiche doit regrouper suffisamment d'éléments (par l'interrogatoire, les examens cliniques et paracliniques) pour permettre d'évaluer "le risque" athéromateux.

a- L'interrogatoire

Il nous renseigne sur les antécédents familiaux et personnels d'un sujet, ainsi que sur son mode de vie.

La connaissance des antécédents familiaux a permis de montrer dans une étude finlandaise [47] que l'hyperlipidémie, l'hypertension et le diabete sont 2 à 6 fois plus fréquents dans les familles de natients atteints d'angine de poitrine que dans les familles des sujets témoins.

Les antécédents personnels du malade permettent, en premier lieu, se mettre en évidence les manifestations cliniques d'une plaque d'athérome déja constituée (insuffisance vasculaire cérébrale, claudication intermittente, angor d'effort).

Parmi les perturbations métaboliques, la précision d'une hyperlipidémie connue, traitée ou non, perret de considérer le sujet comme "a risque".

Des études [48] montrent que l'athérosclérose apparaît plus tôt chez les sujets diabétiques et souvent sous une forme sévère. Dans l'étude de Framingham, apres 12 ans d'observation, Gamber [11] constate que l'infarctus du myocarde est deux fois plus fréquent chez les diabétiques que dans la population courante.

FICHE CLINIQUE
"ATHEROSCLEROSE"

B A D G E

- Service :
- Numéro du dossier :
- Date de l'examen :
- Mode de recrutement : hospitalisation /__/
  consultation /__/

IFICATION

: .....
: .....
nom : .....
sse : .....
ession : .....
f du bilan :
dépistage : /__/
artériopathie : /__/
maladie métabolique : /__/

. Age :
. Sexe : masculin /__/
féminin /__/
. Ethnie : européen /__/
nord africain /__/
autre /__/
. Résidant en Bourgogne depuis :
plus de 10 ans /__/
moins de 10 ans /__/

OGATOIRE

dents familiaux : (préciser le rapport entre le nombre de personnes atteintes et celui des personnes composant la fratrie).

	Parents	Frères-Soeurs	Oncles-Tantes
ubite avant 60 ans			
te			
rite			
nt vasc. cérébral			
e			
ipidémie			
é			

dents personnels :

Artériopathies : . artérite des MI : oui non
. angine de poitrine : oui non
. HTA : oui non
. acc. vasc. cérébral : oui non
. autres : .....

Perturbations métaboliques :
. Hyperlipidémie connue oui non
traitée oui non
par régime
par hypolipidémiant /__/
. Diabète avéré : oui non
traité : oui non
. Diabète sucré chimique établi sur :
glycémie oui non
glycosurie oui non
HGP oui non
. Goutte : oui non
. Hyperuricémie : oui non

Situation hormonale : (concernant les femmes)
. Réglée oui non
. Ménopausée oui non
. Sous oestroprogestatif oui non

e vie:

Conditions d'exercice de la profession satisfaisante: oui non
Activité physique : dans le travail oui non
en dehors du travail oui non

Sommeil satisfaisant : oui non
Alimentation riche en sucres : oui non , riche en graisses : oui non
Intoxication : . Tabac : fume ..... cig/jour
a fumé ..... cig/jour pendant ..... ans
a arrêté depuis ..... ans
. Boissons : vin ..... l/jour
bière ..... l/jour
apéritifs .... verres/jour
alcools ..... verres/jour

N CLINIQUE

. Poids : à 20 ans ...
actuellement ...
. Taille : ...
. Tension artérielle : min ... max ...
. répartition graisseuse :
androïde /__/
gynoïde /__/
. Palpation des pouls : (noter + ou -)

Pouls	Radial	Fémoral	Poplité	Tib.post.
gauche				
droit				

. Souffles vasculaires : non
oui gauche
droit

	Carotidien	Fémoral	Autre

. Stigmates d'hyperlipidémie : xanthome /__/ gérontoxon /__/
. Signes d'hypothyroïdie : absents /__/ présents /__/
. Pathologie associée : .....

NS PARACLINIQUES

xamens radiologiques :
. R. thoracique : rapport cardiothoracique 0,5 /__/ 0,5 /__/
. Calcifications artérielles : recherchées oui non
présentes /__/ absentes /__/
. Artériographies faites : oui non

lectrocardiogramme
. Troubles du rythme /__/ Troubles de repolarisation /__/
. Troubles de conduction /__/ . Hypertrophie ventriculaire /__/
. ECG d'effort fait : oui non
pathologique : oui non
xamens ophtalmologiques : . Fond d'oeil : normal /__/ croisement /__/

utres explorations : .....
xamens biologiques : . Glycémie : . à jeun..... post prandiale .....
. HGPO faite : oui non
normale : oui non
insulinémie dosée : oui non
. Uricémie : .....
. Fibrinogène: ....
. Bilan lipidique :
- aspect du sérum : clair /__/ opalescent /__/ lactescent /__/
- dosage de : triglycérides .....
chol. total .....
chol-HDL ..... $\frac{\text{HDL}}{\text{VLDL+LDL}}$ = ...
chol-VLDL, -LDL .....
- electrophorèse sur gel de polyacrylamide :
normale : oui non type : .....
.....

EMENT EN COURS

héparine /__/ hypotenseur /__/
antiangoreux /__/ diabète /__/
béta-bloquant /__/ hypolipidémiant /__/

Une étude polonaise [50] a mis en évidence la fréquence des facteurs de risque associés à la goutte dans un groupe homogène de malades comparé à un groupe témoin. La goutte se trouve ainsi souvent associée à l'hyperlipidémie, le diabète, l'hypertension, l'obésité.

A propos de la situation hormonale des femmes, une étude américaine montre que l'insuffisance coronarienne est 5 fois plus importante chez les hommes de moins de 55 ans que chez les femmes appartenant à la même tranche d'âge. Des auteurs étudiant l'influence des oestrogènes sur l'athérosclérose [52], parlent d'une augmentation progressive du risque depuis l'âge de 30 ans.

Une étude faite à Belfast [53] a montré que le risque d'ischémie cérébrale est 9 fois plus fréquent pour les femmes utilisant une contraception orale.

La différence des sexes face à l'athérosclérose a fait l'objet d'une étude américaine [54] cherchant à expliquer la résistance des sujets féminins vis-à-vis de la maladie cardio-vasculaire.

Une étude récente [55] sur l'extension de la sténose coronarienne au sein d'un groupe de sujets ayant survécu à un infarctus du myocarde confirme l'importance du facteur âge. Celui-ci est en effet déterminant dans l'évolution de l'athérosclérose, maladie de la sénéscence.

La profession, l'activité physique, le sommeil, les habitudes alimentaires, la consommation tabagique, représentent des facteurs multiplicatifs du risque d'athérosclérose. On admet cependant la nécessité d'accumuler certains de ces risques avant que ceux-ci ne conduisent à une action nocive. On a constaté [48] très peu de cas d'athérosclérose parmi les victimes des camps de concentration où la richesse des stress psychologiques s'opposait à la pauvreté des apports lipidiques. Une étude parisienne [56] a montré que la consommation de 20 cigarettes par jour multiplie par 1,7 le risque de survenue d'une maladie coronarienne chez un hypertendu présentant une hypercholestérolémie. Une autre étude sur l'action du tabac [48] montre que la mortalité

./.

par cardiopathie ischémique est identique chez les sujets qui ont arrêté de fumer et ceux qui n'ont jamais fumé. Cette étude montre également que le nombre d'amputés est inférieur chez les sujets qui ont cessé de fumer comparé à ceux qui continuent de fumer. On distinguera donc le nombre de grammes de tabac fumé, le nombre d'années d'intoxication et le temps qui s'est écoulé depuis l'arrêt de la consommation.

La connaissance du traitement en cours nous permettra d'interpréter les résultats biologiques en tenant compte de leur éventuelle correction par un traitement concernant tel ou tel facteur de risque.

b. Examen clinique

A propos du poids, une étude allemande [48] montre que c'est essentiellement l'accroissement du poids entre 25 et 50 ans qui est en relation avec l'augmentation du risque. Cette même étude montre que l'obésité isolée ne représente pas en elle-même un facteur de risque, mais en devient un si elle est associé au diabète, à l'hypertension.

La précision de la taille nous permet de calculer l'excès pondéral en utilisant la formule de Lorentz pour l'estimation du poids idéal : $T - 100 - (T - 150)/a$. T représente la taille en centimètres, a est un coefficient évalué à 2 pour les femmes et à 4 pour les hommes.

Dans l'étude de Framingham [57] les auteurs mettent en évidence la contribution de l'hypertension artérielle à l'ischémie cardiaque.

La perception des pouls périphériques et des souffles vasculaires nous renseignera sur l'existence d'une ischémie latente.

La recherche des signes évidents d'hypercholestérolémie (xanthome, xanthélasma, gerontoxon) nous orientera vers une maladie familiale dont il sera intéressant de préciser l'ampleur. On admet qu'une telle affection est de type familial quand 30 % des membres d'une famille en sont atteints [47].

./.

La recherche des signes d'hypothyroïdie nous a paru importante par référence à une étude anglaise qui précise la relation entre un electrocardiogramme pathologique et un taux élevé de TSH et selon laquelle, quels que soient l'âge et les autres facteurs, le risque est multiplié par 2,2. Dans une autre étude, l'hypothyroïdie responsable d'une élévation du taux de cholestérol et de triglycérides semble plus souvent associée à l'infarctus chez la femme que chez l'homme.

Des auteurs suédois [60] ont montré qu'une hyperlipoprotéinémie due à l'hypothyroïdie (taux de thyroxine inférieur à la normale) a été constatée en l'absence de toute manifestation clinique d'hypothyroïdie.

c. Examens paracliniques

Les examens paracliniques viendront enfin compléter les éléments précédemment recueillis.

Les examens radiologiques préciseront le rapport cardiothoracique (l'hypertrophie ventriculaire gauche contribue à l'ischémie cardiaque [57]), les calcifications artérielles (témoins de sténose latente), les artériographies coronariennes ou des membres inférieurs préciseront l'existence et l'étendue de la lésion athéromateuse.

L'electrocardiogramme permettra de retenir les signes de nécrose et les troubles de la repolarisation en relation avec la maladie athéromateuse. Une étude suédoise [61] précise la corrélation entre la dépression ST lors d'un exercice physique et les différents types d'hyperlipidémies.

La deuxième partie de ces examens paracliniques concerne les examens biologiques.

La connaissance de la glycémie précisera l'existence d'un diabète chimique. Nous rappellerons ici les études de P. Alaupovic [52] qui

./.

trouve une très faible corrélation entre la tolérance glucidique et les lipides sériques chez les hommes, une corrélation importante chez les femmes.

L'uricémie souvent associée à l'obésité, l'hypertension, le diabète, ne sera pas considérée comme un facteur indépendant [48]. Dans l'étude de Framingham, on note cependant une augmentation du risque en fonction de l'élévation du taux sérique d'acide urique.

Le bilan lipidique utilisera plusieurs méthodes pour préciser la valeur de différents paramètres.

Le taux de triglycérides n'est pas un facteur de risque important chez l'homme mais il le devient chez la femme quand il est associé au diabète [57].

Le taux de cholestérol total restera un indice important pour recruter les sujets nous intéressant dans cette étude, mais c'est essentiellement sa répartition au niveau des différentes lipoprotéines qui retiendra notre attention.

3. Classification

En fonction des différentes données cliniques recueillies sur la "fiche clinique" précédemment décrite, nous avons classé la population en 4 groupes.

a. Le groupe A^+

concerne les sujets présentant déjà une manifestation clinique d'athérome (douleur angineuse, absence de pouls à la palpation, présence de souffles vasculaires à l'auscultation) confirmée par des examens paracliniques (onde Q de nécrose à l'ECG, ECG d'effort pathologique, lésions athéromateuses visibles sur l'arteriographie).

./.

b. Le groupe A^-

réunit les sujets indemnes de toute manifestation clinique d'athérosclérose mais présentant un ou plusieurs facteurs de risque vis-à-vis de la constitution de l'athérome.

Parmi ces facteurs, on distinguera ceux qui par eux-mêmes constituent un risque certain de ceux qui, isolés, ne suffisent pas à classer les sujets dans ce groupe A^-.

L'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète sucré, l'hypothyroïdie, représentent chacun un facteur suffisant pour parler de risque d'athérosclérose. Nous isolerons les sujets présentant une hyperlipidémie isolée qui formeront le groupe A^-_1. Les autres appartiendront au groupe A^-_2.

On parlera d'hyperlipidémie pour un taux de cholestérol total dépassant 220 mg/dl pour les sujets de moins de 30 ans et 250 mg/dl pour les sujets de plus de 50 ans, un taux de triglycérides supérieur à 150 mg/dl.

L'hypertension sera retenue pour une pression systolique dépassant 150 mm de Hg.

Le diabète chimique sera établi sur une glycémie dépassant 1,20 g/l à jeun et 1,40 g/l en post-prandial, sur la présence d'une glycosurie, ou sur l'aspect pathologique d'une hyperglycémie provoquée.

L'obésité, l'hyperuricémie, la consommation excessive de tabac et alcool, la nourriture riche en graisses, le manque d'exercice physique seront les facteurs qui, pris isolément, ne pourront constituer un risque suffisant pour classer les sujets dans ces groupes A^-_1 et A^-_2. L'association de deux ou plusieurs d'entre eux pourra, par contre, être prise en considération dans le risque de constitution de l'athérome.

c. Le groupe T

groupe des témoins, sera défini comme celui des sujets indemnes de toute manifestation clinique d'athérosclérose et ne présentant aucun des facteurs de risque précités.

./.

Dans ce même groupe, nous distinguerons les sujets indemnes de toute pathologie, venus en consultation pour un dépistage, de ceux présentant une autre pathologie que celle concernant l'athérosclérose. Il s'agira, en cardiologie, de sujets présentant un trouble du rythme cardiaque, une valvulopathie d'origine non athéromateuse, une insuffisance cardiaque, une péricardite. En médecine interne, les sujets appartenant à ce groupe pourront présenter une insuffisance gonadique.

II. DOSAGE DES LIPOPROTEINES

1. Principe

Nous avons vu précédemment l'intérêt de doser le cholestérol plasmatique au niveau des fractions lipoprotéiques athérogènes (LDL, VLDL) et non athérogènes (HDL). Chacune de ces lipoprotéines est caractérisée à sa surface par la présence d'une apoprotéine dominante, soit l'apo B pour LDL et VLDL, l'apo A pour HDL.

Une méthode de dosage évaluant séparément le cholestérol lié à l'apo B (Apo B-chol.) et le cholestérol lié à l'apo A (Apo A-chol.) permet donc de calculer l'indice d'athérogénicité que représente le rapport $\frac{\text{Apo A-chol.}}{\text{Apo B-chol.}}$.

2. Technique

a. Techniques actuelles

Plusieurs méthodes de séparation des lipoprotéines présentent l'inconvénient d'un manque de spécifité.

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide présente des bandes plus ou moins diffuses et donc, une séparation approximative des lipoprotéines.

./.

L'ultracentrifugation présente l'inconvénient de séparer les lipoprotéines sur un critère de densité. Ainsi les HDL regroupent les lipoprotéines dont la densité est comprise entre 1,063 et 1,21. Or, il existe une lipoprotéine athérogène, la Lp(a) [62,63], dont la densité se situe entre 1,05 et 1,12. Cette lipoprotéine, qui se trouve en partie dans la zone des HDL, est donc à l'origine d'une évaluation par excès du taux des lipoprotéines non athérogènes.

b. *L'athérotest* [30]

Cette nouvelle technique utilise l'affinité qu'a la concanavaline A (protéine extraite d'une graine) pour les résidus glucosides et mannosides

Parmi les apoprotéines, seules l'apo B et l'apo-Lp(a) sont des glycoprotéines. La concanavaline A permet donc de séparer la fraction athérogène Lp(a) et LP B (lipoprotéines à Apo B dominante) de la fraction non athérogène LP A (lipoprotéines à Apo A dominante).

Un dosage enzymatique permet de doser ensuite le cholestérol dans chacune de ces fractions et de déterminer les paramètres LP B-chol. et LP A-chol..

Le rapport $\frac{\text{LP A-chol.}}{\text{LP B-chol.}}$ *correspond alors à une évaluation plus précise de l'indice d'athérogénicité.*

RESULTATS

I. RESULTATS CLINIQUES

Pour le présent mémoire qui s'inscrit dans un projet plus vaste d'étude épidémiologique longitudinale, nous avons limité à 780 le nombre de dossiers étudiés.

Ces 780 sujets se répartissent en 436 hommes et 344 femmes, recrutés pour 382 d'entre eux dans le service de cardiologie, les 398 autres étant recrutés dans le service de médecine interne.

Selon notre classification clinique, ces sujets se répartissent comme suit :

- 267 sujets athéromateux forment le groupe A^+.
- 337 sujets non athéromateux présentant des facteurs de risque. Parmi eux, 100 sujets ne présentent qu'une hyperlipidémie et appartiennent au groupe A^-_1. Les 237 autres forment le groupe A^-_2.
- 167 témoins forment le groupe T.
- 9 autres sujets n'entrent pas dans cette classification, leur profil clinique étant mal connu.

II. RESULTATS BIOLOGIQUES

1. Athérotest et ultracentrifugation [30]

La mise au point de l'athérotest a été faite sur les 216 premiers serums de la façon suivante : le taux de cholestérol total contenu dans la fraction de densité > 1,063 (HDL) et déterminé par ultracentrifugation, a été comparé au taux de cholestérol contenu dans le surnageant (Apo A) après précipitation à la concanavaline A.

Les résultats, illustrés par la Figure 3, montrent que le taux de cholestérol contenu dans les HDL est supérieur au taux de cholestérol contenu dans le surnageant.

Cet excédent dépend directement de la présence de l'apo B dans les HDL. En effet, la différence du taux de cholestérol entre HDL-chol. et cholestérol du surnageant augmente proportionnellement à l'apo B dosé dans les HDL (figure 4).

Il s'agit donc d'une contamination physiopathologique de la fraction des lipoprotéines non athérogènes par une lipoprotéine B de densité supérieure à 1,063 mg/dl. L'ultracentrifugation conduit donc à une surestimation du "bon cholestérol".

Les mêmes dosages comparatifs, appliqués à des sérums dépourvus de lipoprotéine B de densité $>$ 1,063, montrent (figure 5) une corrélation parfaite entre ultracentrifugation et précipitation à la concanavaline A.

La méthode de précipitation à la concanavaline A permet donc de déterminer avec précision le taux de cholestérol associé aux lipoprotéines athérogènes, les LP B.

2. <u>Limites de détectabilité et valeurs de référence</u>

La limite de détection est la quantité minimale de constituant susceptible d'être mesurée avec suffisamment de fiabilité. Sur 30 sérums, ces limites ont été évaluées à 4 mg/dl pour LP A-chol. et 17 mg/dl pour LP B-chol.

Les valeurs de référence ont été établies à partir des 167 sujets témoins, sélectionnés selon les critères suivants :

./.

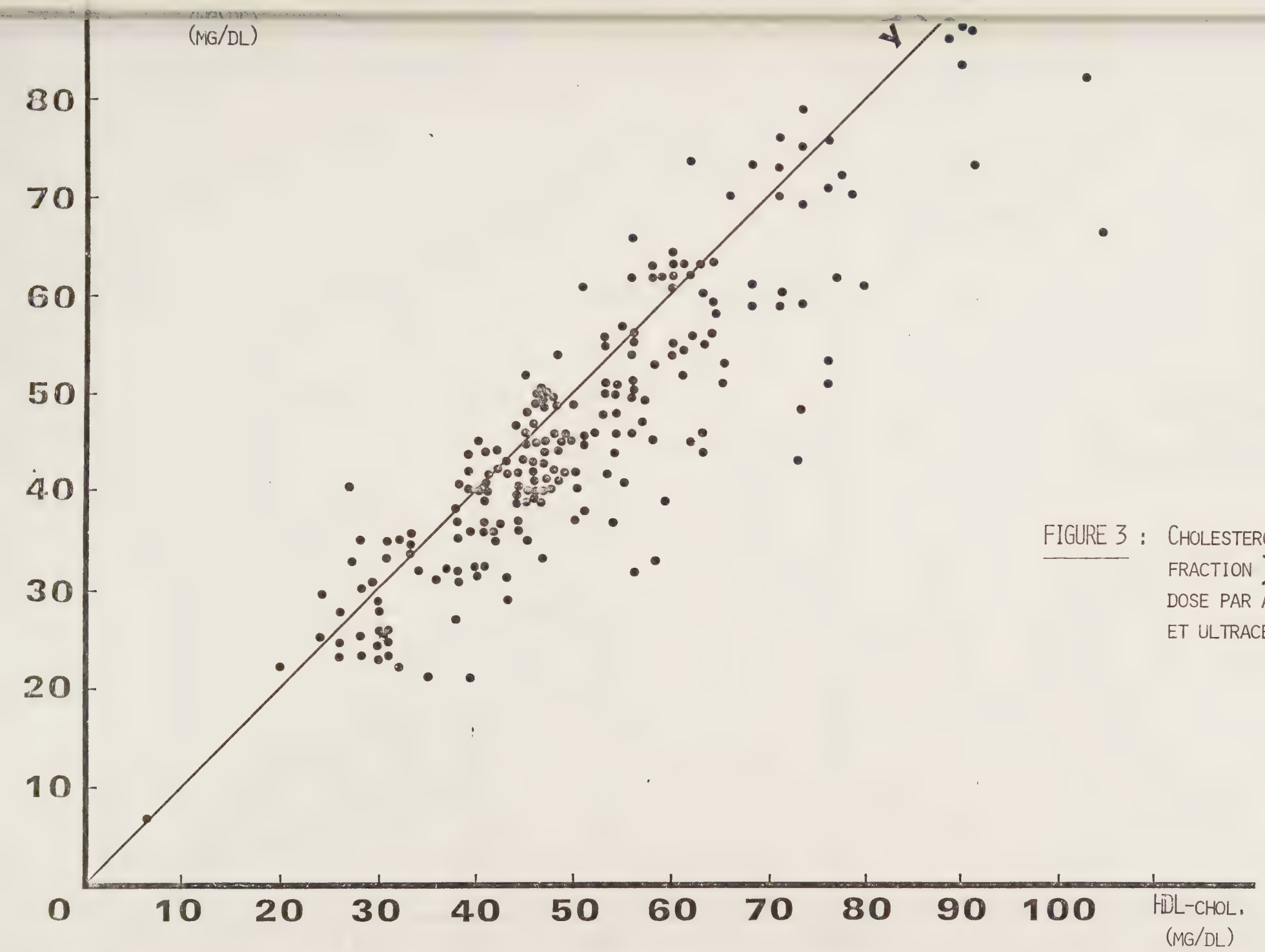


FIGURE 3 : CHOLESTEROL DE LA FRACTION $> 1{,}063$ DOSE PAR ATHÉROTEST ET ULTRACENTRIFUGATION

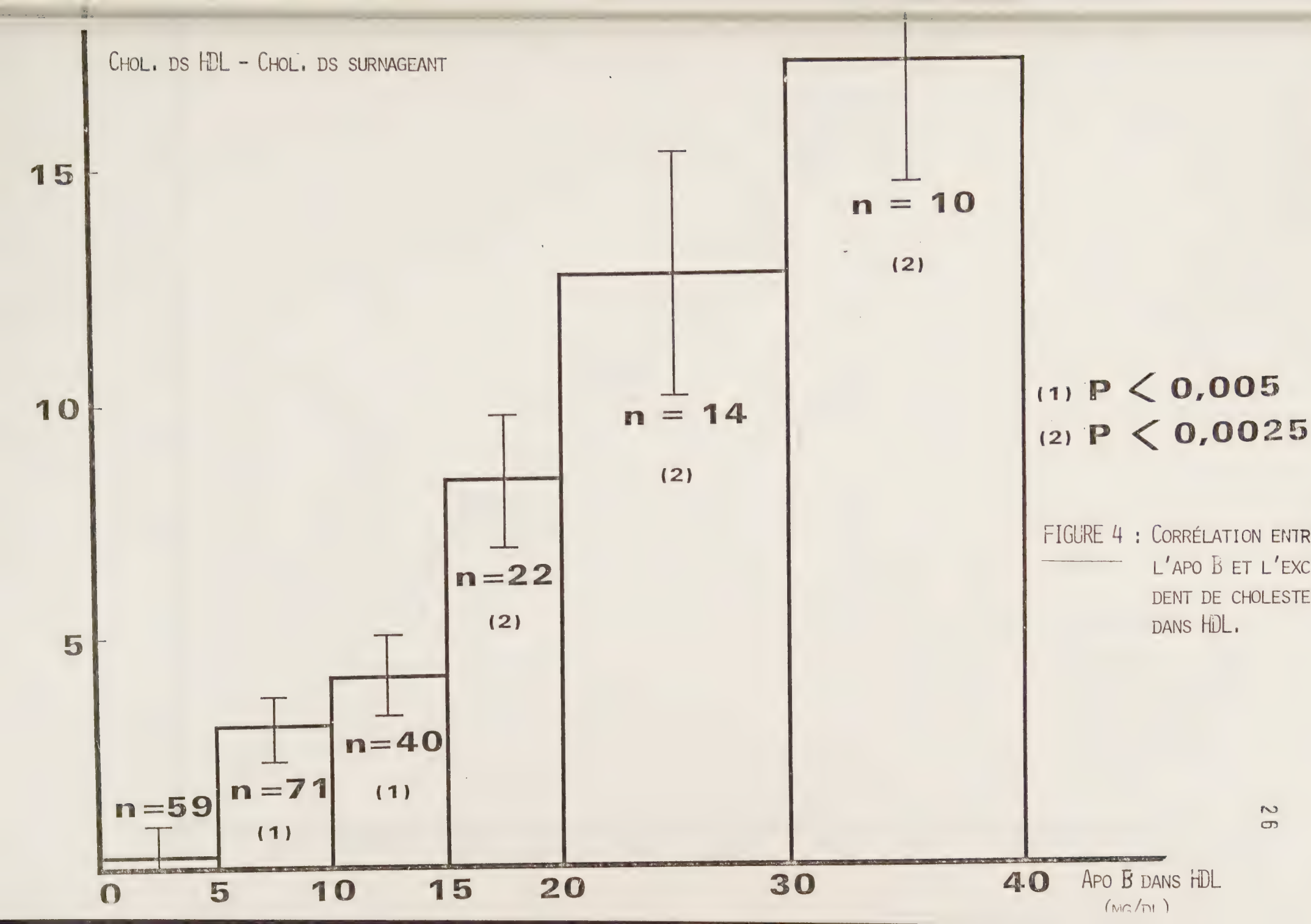


FIGURE 4 : CORRÉLATION ENTRE L'APO B ET L'EXCÉDENT DE CHOLESTEROL DANS HDL.

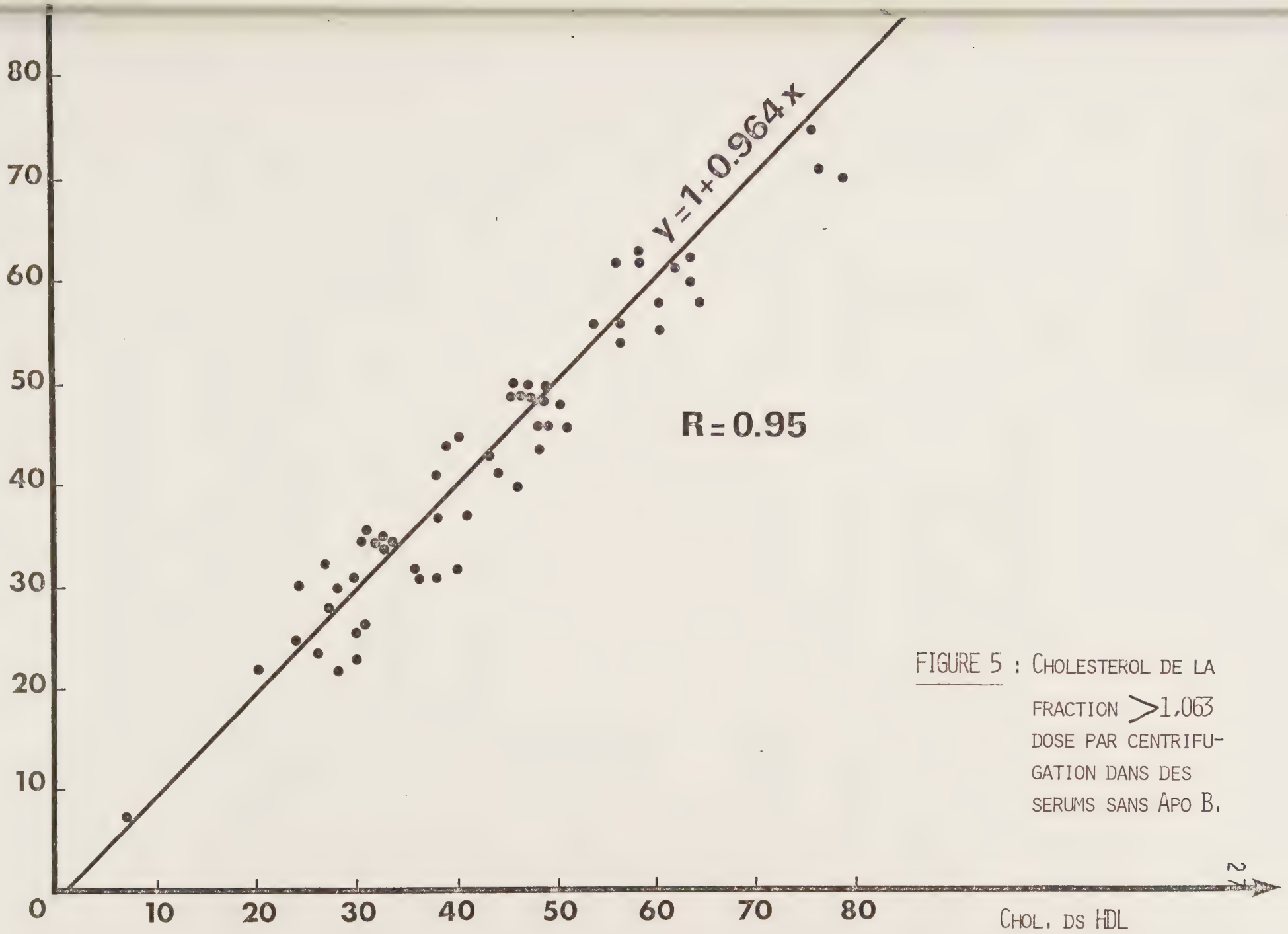


FIGURE 5 : CHOLESTEROL DE LA FRACTION >1,063 DOSE PAR CENTRIFUGATION DANS DES SERUMS SANS APO B.

- cholestérol < 220 mg/dl avant 30 ans
  < 250 mg/dl après 50 ans
- triglycérides < 150 mg/dl
- absence de manifestation clinique ou biologique des pathologies : artériopathie, insuffisance coronarienne, diabète, obésité, hypertension.

Les résultats ainsi obtenus sont donnés par le tableau suivant :

	Chol. total	LP A-chol.	LP B-chol.
HOMMES 76	197,0 ± 38,7	47,7 ± 16,0	153,29 ± 36,19
FEMMES 91	200,56 ± 37,47	52,01 ± 18,8	154,68 ± 34,21

Tableau 2 : Valeurs normales et écart-types déterminés par l'athérotest.

Ces valeurs sont tout à fait comparables à celles de la littérature.

Avogaro [65] (1977) trouve pour une population de 52 hommes âgés de 34 à 62 ans, les valeurs moyennes de 57,75 mg/dl pour LP A-chol. et 143 mg/dl pour LP B-chol.

Friedwald [66] (1972) calcule ces valeurs pour 96 hommes et femmes. Il trouve une moyenne de 53,10 mg/dl pour LP A et 136,04 mg/dl pour LP B.

Les résultats de cette dernière étude ont été obtenus par une méthode de précipitation.

./.

Carlson [67] et ses coauteurs ont calculé ces valeurs moyennes par sexe et par tranche d'âge. Dans le tableau 3, nous comparons ces valeurs à celles trouvées dans notre étude.

	ETUDE DE CARLSON		NOTRE ETUDE	
30-39	17 H	LP A-chol. = 52,71 LP B-chol. = 205,4	11 H	LP A-chol.= 50,64 LP B-chol.= 153,8
	12 F	LP A-chol. = 63,95 LP B-chol. = 137,20	17 F	LP A-chol.= 58,06 LP B-chol.= 144,7
40-49	13 H	LP A-chol. = 51,16 LP B-chol. = 194,18	11 H	LP A-chol.= 49,45 LP B-chol.= 168,4
	12 F	LP A-chol. = 66.27 LP B-chol. = 171,31	17 F	LP A chol.= 52,53 LP B chol.= 153,4
50-59	17 H	LP A-chol. = 53,10 LP B-chol. = 178,29	14 H	LP A-chol.= 47,14 LP B-chol.= 156
	18 F	LP A-chol. = 75,19 LP B-chol. = 202,32	13 F	LP A-chol.= 52,77 LP B-chol.= 172,1
60-69	14 H	LP A-chol. = 60,07 LP B-chol. =189,14	8 H	LP A-chol.= 45 LP B-chol.= 163,5
	13 F	LP A-chol. = 70,96 LP B-chol. =200,38	2 F	LP A-chol.= 54 LP B-chol.= 199,5

Tableau 3 : Comparaison des valeurs de LP A et LP B concernant notre population avec celles de l'étude de Carlson [67].

./.

Nous constatons que les valeurs de LPB-chol. sont tout à fait comparables en tenant compte de l'intervalle défini pour nos valeurs (σ = 36 mg/dl).

Dans la population suédoise, la valeur de LPA-chol. augmente avec l'âge, tandis que celle de notre population varie peu.

Cette étude utilise l'ultracentrifugation pour le dosage des lipoprotéines sériques.

3. Technique de l'athérotest [30]

Chez le sujet à jeun, on prélève du sang veineux sur tube sec. On laisse reposer 30 mn à température ambiante avant de centrifuger pendant 10 mn.

On prélève alors 15 µl de sérum que l'on met en présence de la solution A contenant la concanavaline A (figure 6-1).

Après dissolution du surnageant d'une part (figure 6-2), du précipité d'autre part (figure 6-4), dans une solution dissolvante B, on recueille séparément LPA-chol. et LPB-chol. respectivement dans les tubes A et B.

Une méthode enzymatique permet ensuite de doser le cholestérol au niveau des fractions LPA-chol. et LPB-chol.

.../...

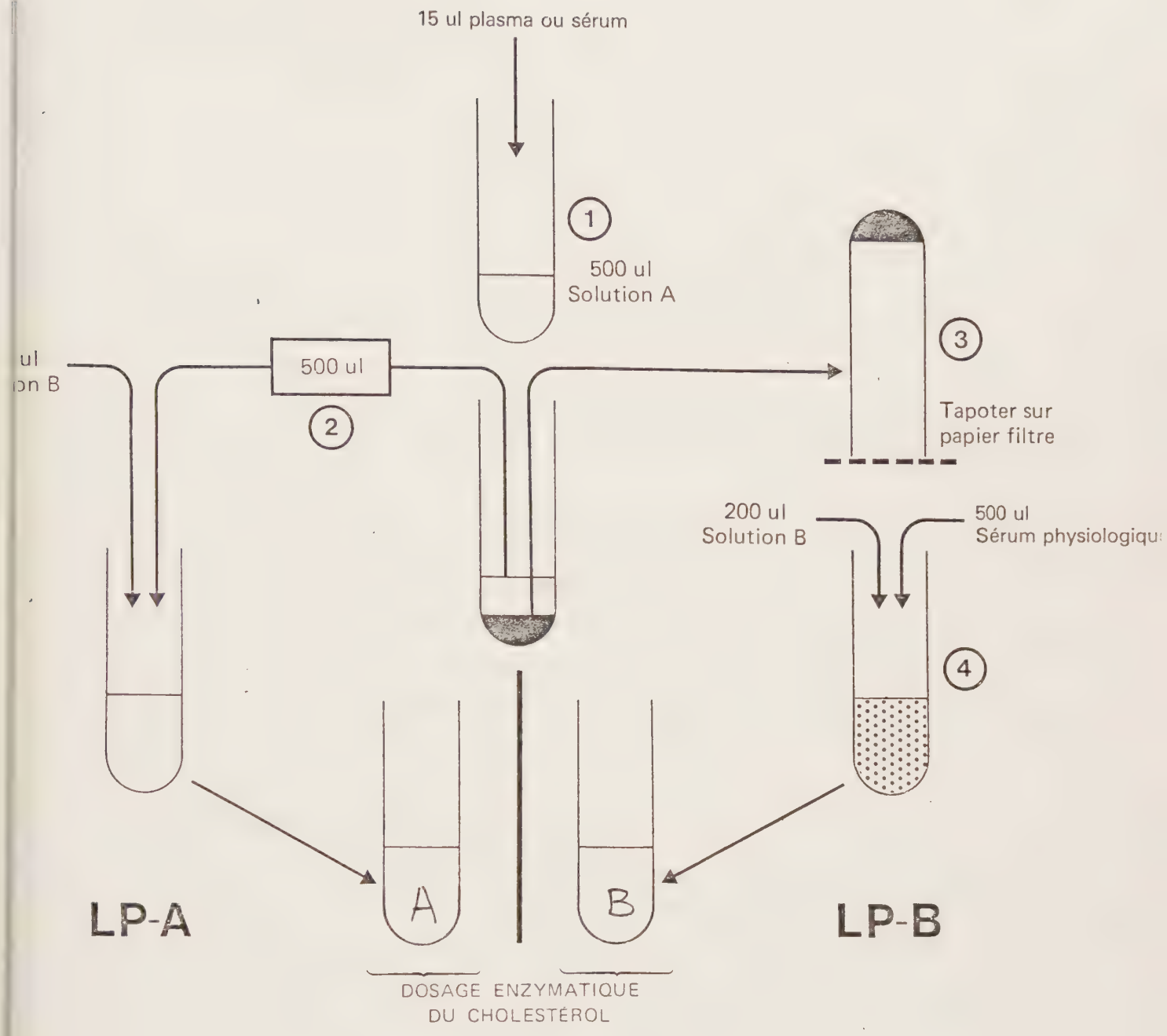


FIGURE 6 : MODE OPÉRATOIRE DE L'ATHÉROTEST

III. CONFRONTATION DES RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

En fonction des paramètres biologiques qui nous préoccupent, cholestérol total, LP A-chol. et LP B-chol., nous allons étudier la répartition de la population.

Dans un premïer temps, nous considérerons l'ensemble de la population.

Dans une deuxième étude, nous distinguerons les sujets en les classant dans les 4 groupes précédemment définis : A^+, A^-_1, A^-_2 et T;

Dans une troisième étude, nous affinerons notre sélection en distinguant les sujets des 4 groupes précédents selon leur âge et leur sexe.

Dans une quatrième étude, nous comparerons les sujets A^-_1, A^-_2 et A^+, en tenant compte de leur pathologie essentielle.

1. Etude de l'ensemble de la population

Pour représenter la répartition de l'ensemble de la population, nous utiliserons un diagramme cumulatif. Ce diagramme est obtenu en portant en abcisses les valeurs croissantes du paramètre étudié (chol. total, LP A-chol., LP B-chol.) et en ordonnée la fréquence cumulée des sujets pour chaque valeur du paramètre considéré. La fréqence est le rapport entre le nombre de sujets d'une classe ayant une valeur donnée du paramètre et le nombre total de sujets. Cette courbe a l'allure d'une sigmoïde quand la répartition de la population est de type gaussien. Elle est caractérisée par la médiane, valeur du paramètre au-dessous de laquelle se situe la moitié de la population. Dans le cas d'une répartition gaussienne, la médiane est égale à la moyenne des valeurs du paramètre.

.../...

a. *En fonction du cholestérol total (figure 7)*

Nous constatons que les valeurs de cholestérol total se situent entre 83 et 803 mg/dl, la moyenne se situant à 226,3 mg/dl. La courbe a l'allure d'une sigmoïde, les valeurs de la médiane (217 mg/dl) et de la moyenne sont suffisamment proches et le nombre de sujets est suffisamment élevé pour attribuer à la répartition de notre population un caractère gaussien.

50 % de la population présentent un taux de cholestérol inférieur à 217 mg/dl et 95 % de cette population ne dépassent pas 330 mg/dl.

Nous avons identifié les sujets ayant un taux de cholestérol total supérieur à 330 mg/dl et correspondant aux 5 derniers centiles sur la courbe.

Il s'agit de 39 sujets répartis uniformément entre les 2 sexes puisque l'on compte 19 hommes et 20 femmes. Parmi eux, 14 sujets sont athéroscléreux et 25 présentent des risques d'athérosclérose. Ces derniers se répartissent en effet entre 5 diabétiques, 5 hypertendus, 5 hypothyroïdiens et 10 hyperlipidémiques purs. Leur âge se répartit entre 18 et 82 ans, avec une moyenne de 58 ans pour les sujets à risque, et de 57 ans pour les sujets athéromateux.

En étudiant plus particulièrement les sujets athéromateux, nous constatons qu'ils représentent 36 % des sujets dont le cholestérol dépasse la valeur de 330 mg/dl. Leur âge moyen est 58 ans. Leur atteinte athéromateuse est représentée par une artérite dans 40 % des cas, par un infarctus dans 35 % des cas, par un accident vasculaire cérébrale dans 25 % des cas. Cette atteinte est associée à l'hypertension dans 50 % des cas, au diabète dans 30 % des cas, à une hypothyroïdie dans 15 % des cas.

Nous avons également identifié les sujets ayant un taux de cholestérol total inférieur à 144 mg/dl et correspondant aux 5 premiers centiles sur la courbe. Il s'agit de 39 sujets dont 22 hommes et 17 femmes, répartis en 15 sujets à risque et 9 sujets témoins. Les sujets athéromateux ont une moyenne d'âge de 68 ans. Les témoins ont, soit moins de 30 ans, soit plus de 77 ans. Les sujets à risque se répartissent également entre diabétiques et hypertendus.

.../...

En étudiant les sujets athéromateux, nous constatons qu'ils représent 38 % des sujets dont le cholestérol est inférieur à 144 mg/dl. Leur atteinte athéromateuse est représentée par une artérite dans 33 % des cas, une insuffisance coronarienne dans 26 % des cas, un infarctus dans 33 % des cas. Cette artérite est associée à l'hypertension dans 40 % des cas, au diabète dans 13 % des cas.

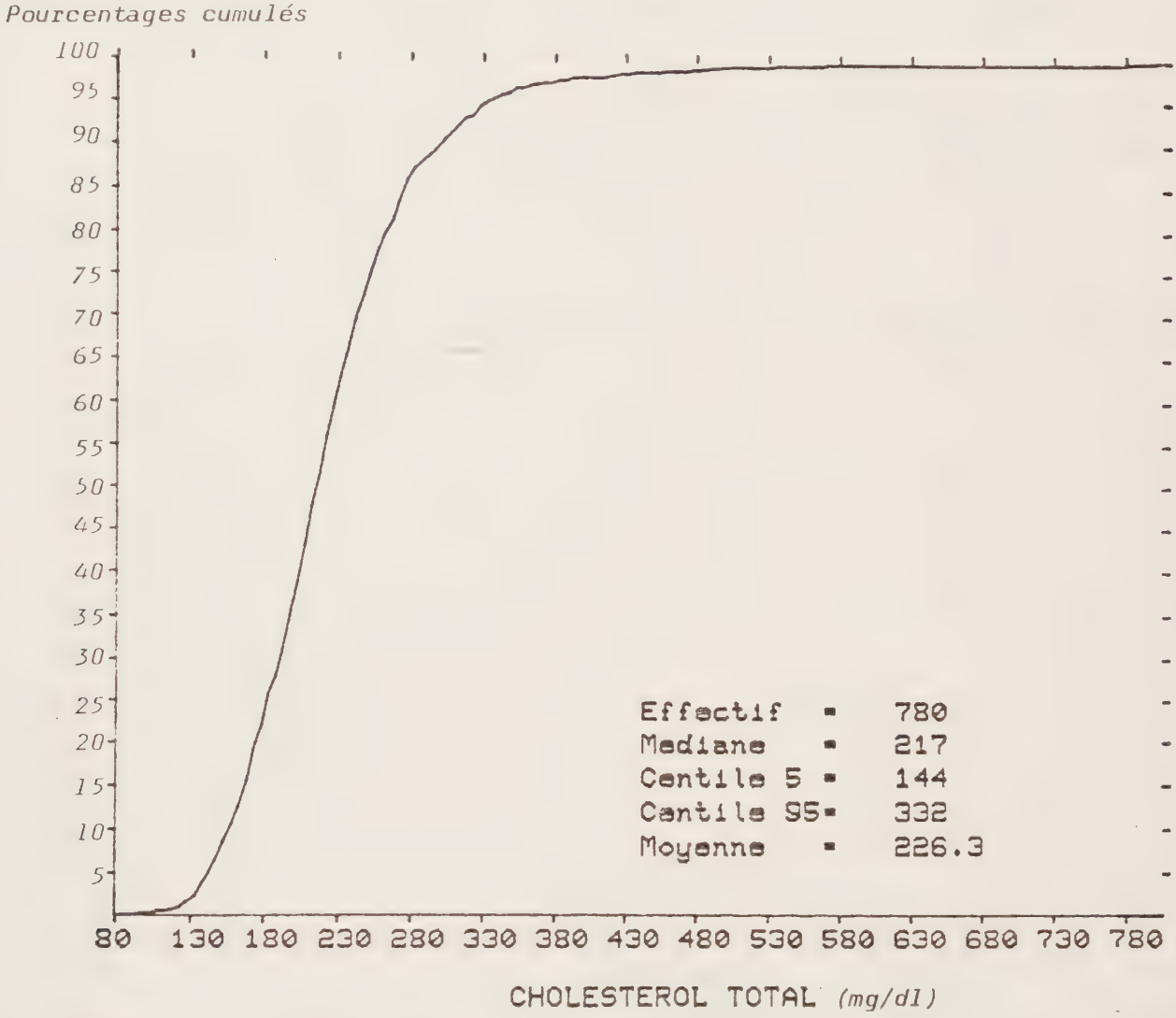


Figure 7 : Diagramme cumulatif de la population en fonction du cholestérol total.

b. En fonction de LP B-chol. (figure 8)

Les valeurs de LP B-chol. se répartissent entre 66 et 768 mg/dl avec une moyenne qui se situe à 183,9 mg/dl.

La courbe, d'allure gaussienne, précise que 50 % de la population présentent un taux de LP B-chol. inférieur à 176,5 mg/dl et que 95 % de la population se situent au-dessous de 288 mg/dl.

./.

Les 5 derniers centiles sont représentés par 39 sujets. 32 d'entre eux sont des sujets étudiés précédemment et présentant un taux de cholestérol total supérieur à 330 mg/dl. Les 7 autres sujets se répartissent entre 3 sujets athéromateux et 4 sujets à risque dont 1 diabétique, 1 hypertendu et 2 hyperlipidémiques purs.

Les 5 premiers centiles correspondent à 39 sujets répartis en 26 hommes et 15 femmes. 11 d'entre eux sont athéromateux, 13 présentent des facteurs de risque et 15 sont des sujets témoins.

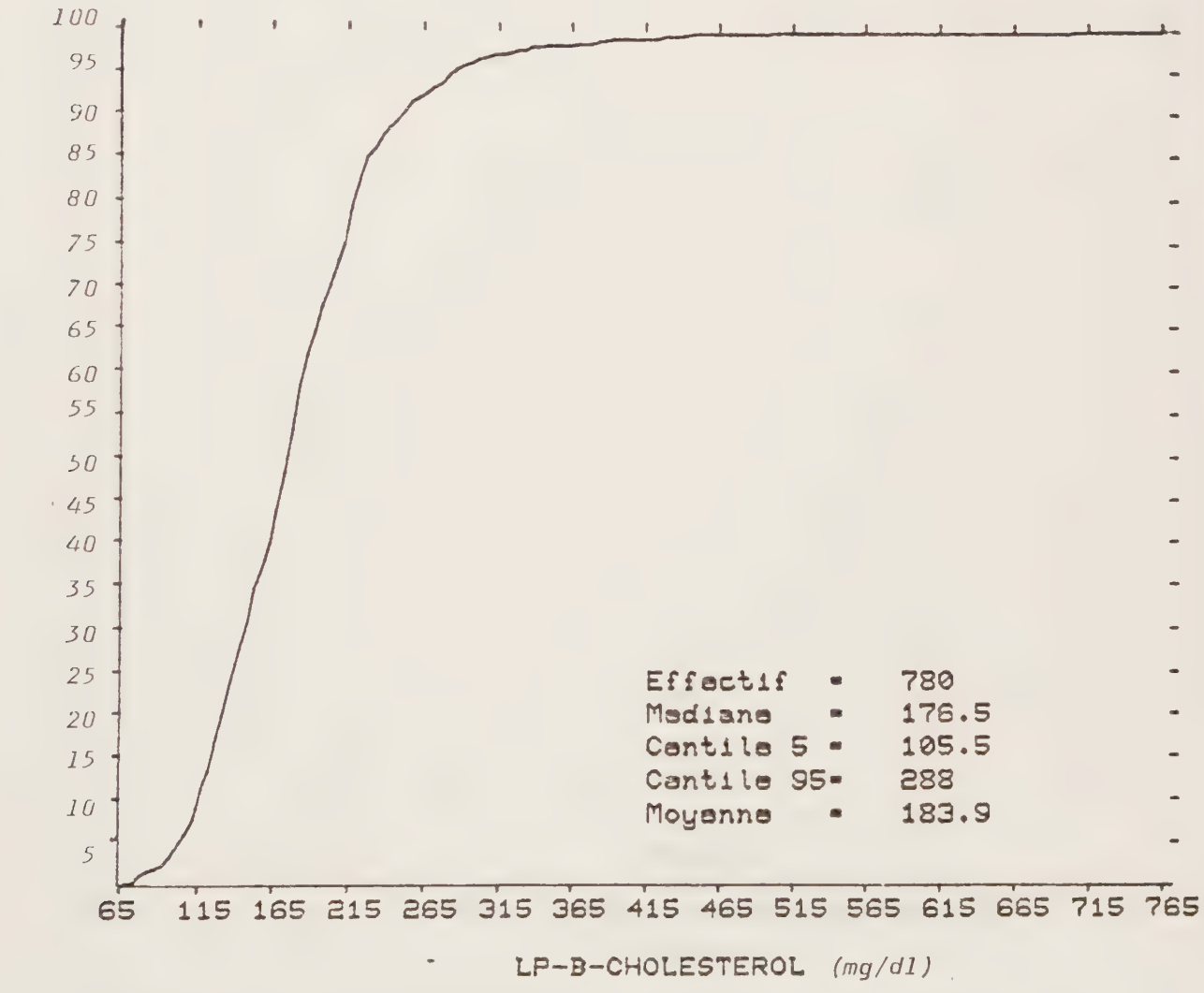


Figure 8 : Diagramme cumulatif de la population en fonction de LP B-chol.

./.

c. *En fonction de LP A-chol. (figure 9)*

Les valeurs de LP A-chol. se répartissent entre 15 et 115 mg/dl avec une moyenne qui se situe à 46,54 mg/dl.

La courbe est d'allure gaussienne, les valeurs de la médiane (44 mg/dl) et de la moyenne (46,54 mg/dl) étant suffisamment proches.

On note que 50 % des sujets ont un taux de LP A-chol. supérieur à 44 mg/dl et 95 % ont un taux supérieur à 25 mg/dl. Les 5 % de sujets présentant un taux de LP A-chol. inférieur à 25 mg/dl correspondent à 39 sujets qui se répartissent en 25 hommes et 14 femmes ; 15 d'entre eux ont moins de 50 ans et 24 ont plus de 50 ans. En fonction des signes cliniques, ces 39 sujets se répartissent en 8 témoins, 19 sujets à risque et 12 sujets athéromateux.

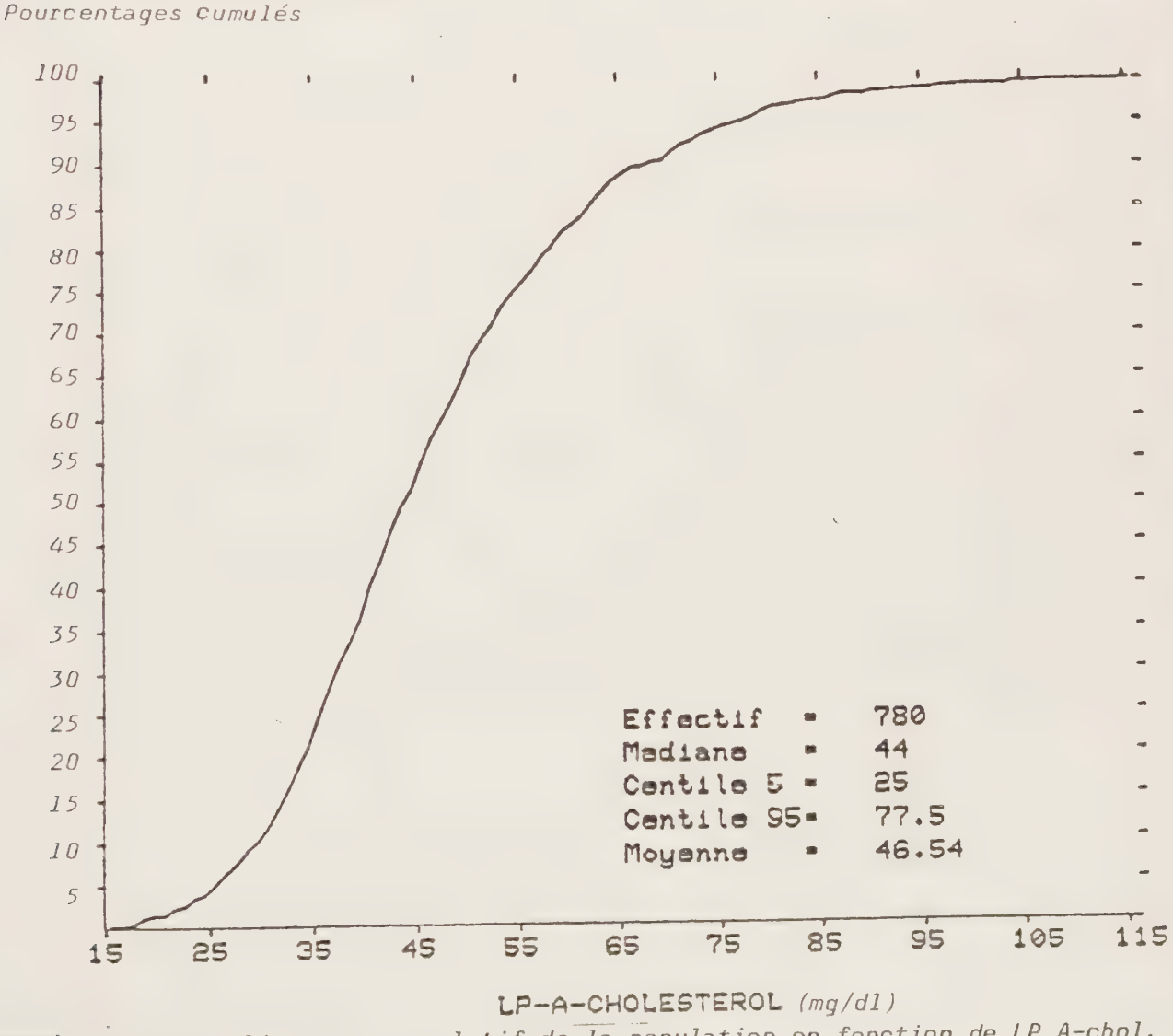


Figure 9 : Diagramme cumulatif de la population en fonction de LP A-chol.

./.

Parmi les 8 témoins, 4 ont moins de 28 ans et 4 ont plus de 70 ans. Les 12 sujets athéromateux ont une moyenne d'âge de 70 ans. Les 19 sujets à risque ont une moyenne d'âge de 46 ans et se répartissent entre 10 hypertendus, 4 diabétiques et 6 sujets obèses qui ont une consommation tabagique et alcoolique excessive.

Les 5 centiles supérieurs correspondent à 39 sujets dont 10 hommes et 29 femmes, répartis en 8 athéromateux, 17 sujets à risque et 14 témoins.

6 de ces sujets, dont 4 hypothyroïdiens, ont déjà été identifiés dans le groupe de sujets appartenant au 5 centiles supérieurs du cholestérol total.

d. En fonction de LP A-chol./LP B-chol. (figure 10)

Les valeurs du rapport se répartissent entre 0,027 et 0,86 mg/dl avec une moyenne qui se situe à 0,28 mg/dl.

Les valeurs proches de la médiane (0,25) et de la moyenne (0,28) permettent de parler d'une répartition gaussienne.

50 % de la population présentent un rapport supérieur à 0,25 et 95 % un rapport supérieur à 0,12.

Les 5 premiers centiles pour lesquels le rapport est inférieur à 0,12 concernent 39 sujets dont 25 hommes et 14 femmes ; parmi eux, 20 ont moins de 50 ans et 19 ont plus de 50 ans. Parmi ces 40 sujets, 32 ont déjà été étudiés précédemment. En effet, 18 d'entre eux présentent un taux de LP B-chol. supérieur à 287 mg/dl, 8 présentent un taux de LP A-chol. inférieur à 25 mg/dl, 5 ont à la fois un taux de LP B-chol. supérieur à 287 mg/dl et un taux de LP A-chol. inférieur à 25 mg/dl.

Les 8 autres se répartissent en 3 sujets athéromateux et 5 sujets à risque dont 2 hypertendus, 1 hypertendu diabétique, 1 hyperlipidémique et 1 hyperthyroïdien.

./.

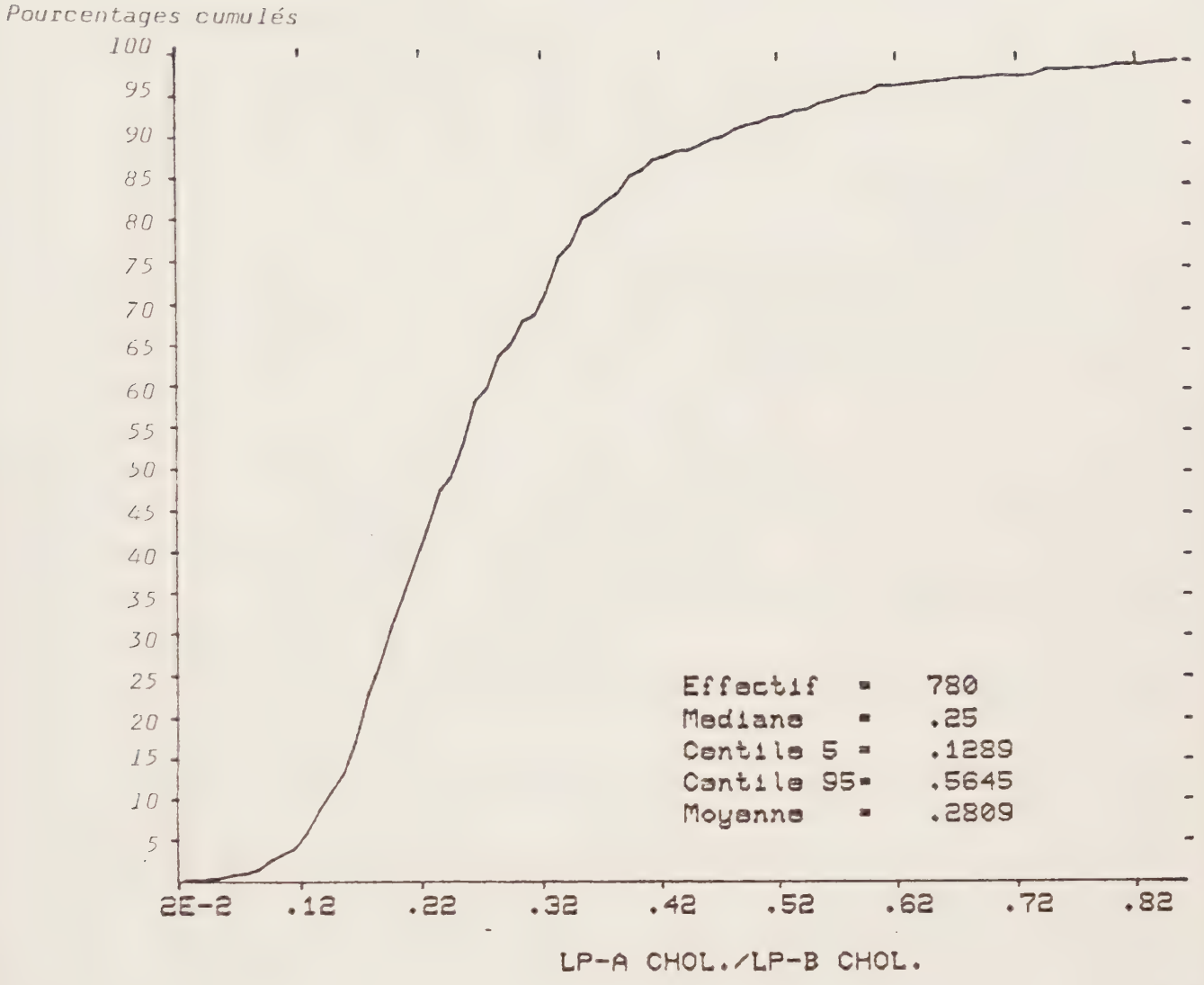


Figure 10 : Diagramme cumulatif de la population en fonction du rapport LP A-chol./LP B-chol.

Les derniers centiles, pour lesquels le rapport est supérieur à 0,56 concernent 39 sujets dont 23 hommes et 16 femmes. 15 d'entre eux ont été identifiés dans le groupe des 5 centiles supérieurs de LP A-chol., 10 autres dans le groupe des 5 centiles inférieurs de LP B-chol.

Parmi eux, on dénombre 8 sujets athéromateux, 10 sujets à risque et 21 témoins.

./.

2. *Etude concernant les groupes A^+, A^- et T*

Dans cette deuxième étude, nous allons étudier la répartition des sujets appartenant à chacun des groupes A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction des paramètres cholestérol total, LP A-chol., LP B-chol. et LP A-chol./ LP B-chol.

Dans un deuxième temps, nous étudierons la répartition de ces mêmes sujets en fonction de quelques facteurs de risque secondaires (tabac, alcool, surcharge pondérale et uricémie) pour apprécier leur valeur dans le classement des sujets à risque.

a. *En fonction du cholestérol total (figure 11)*

Les sujets hypercholestérolémiques A^-_1 ont, par définition, un taux de cholestérol supérieur aux autres.

Les sujets à risque, A^-_2, et les sujets atteints présentent les mêmes taux de cholestérol total.

Les témoins se distinguent par des valeurs inférieures à celles des autres groupes.

b. *En fonction de LP A-chol. (figure 12)*

Les différences sont faibles entre sujets témoins et sujets à risque, surtout pour les valeurs extrêmes de LP A-chol. : au-dessous de 35 mg/dl et au-dessous de 55 mg/dl. Par contre, les valeurs concernant les sujets athéromateux restent inférieures à celles des autres sujets.

c. *En fonction de LP B-chol. (figure 13)*

La répartition des taux de LP B-chol. est la même pour les sujets à risque (A^-_2) et les sujets atteints (A^+).

Les sujets témoins (T) se distinguent par leurs valeurs inférieures, les sujets hyperlipidémiques (A^-_1) par leurs valeurs supérieures à celles des autres groupes.

d. *En fonction du rapport LP A / LP B (figure 14)*

La répartition du rapport LP A /LP B diffère suivant l'appartenance des sujets aux différents groupes T, A^-_1, A^-_2, A^+.

./.

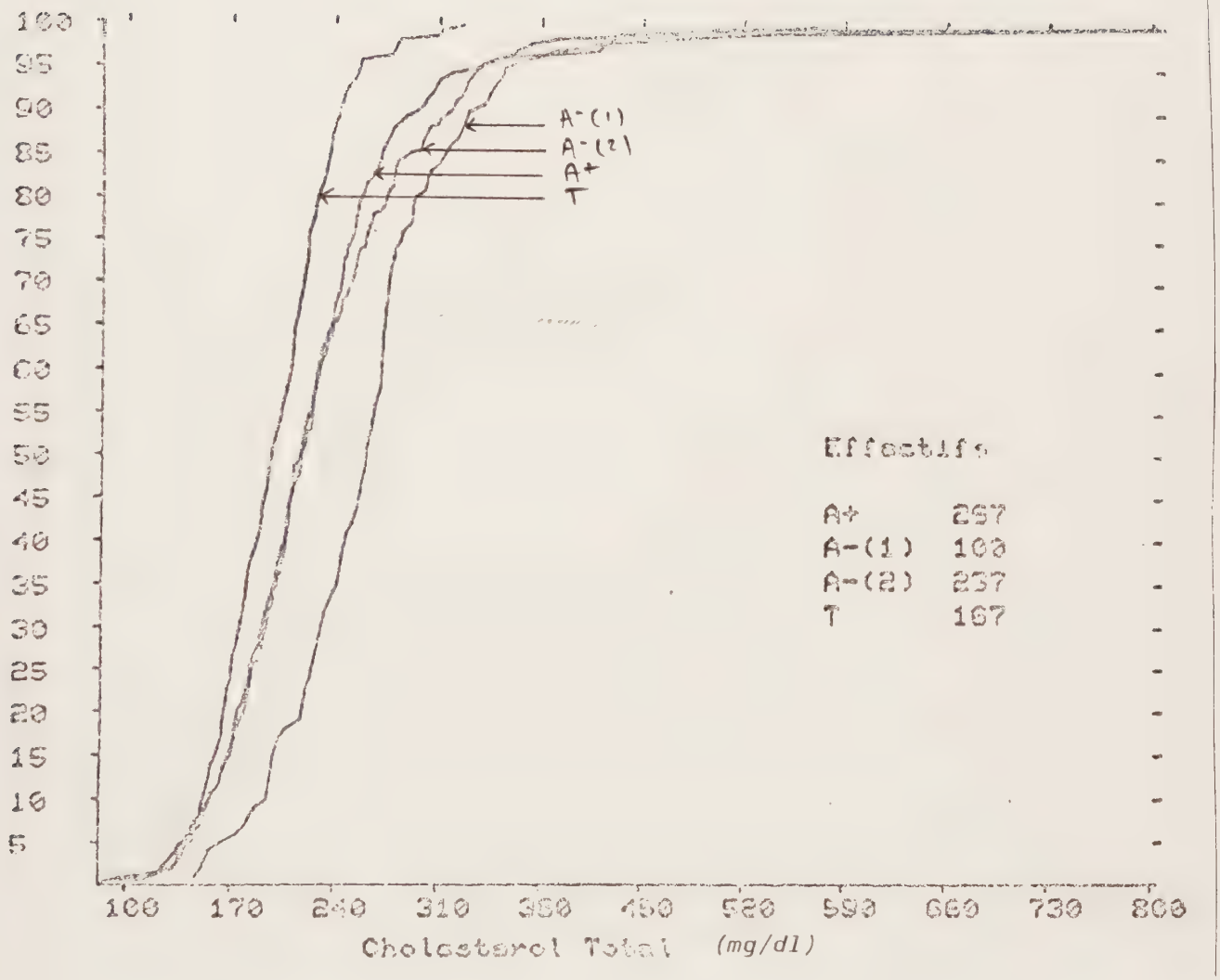


Figure 11 : Diagramme cumulatif des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction du cholestérol total.

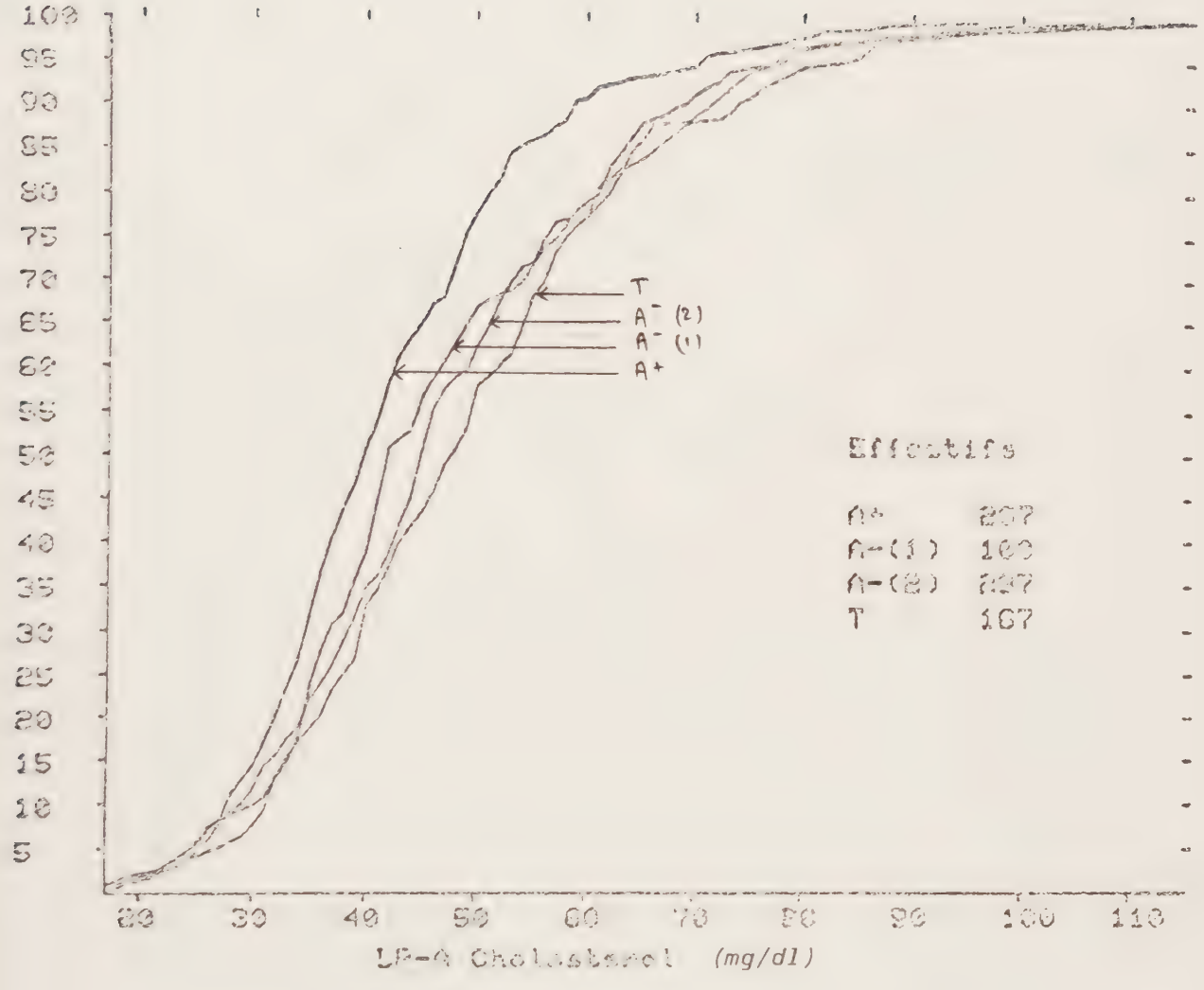


Figure 12 : *Diagramme cumulatif des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction de LP A-cholestérol.*

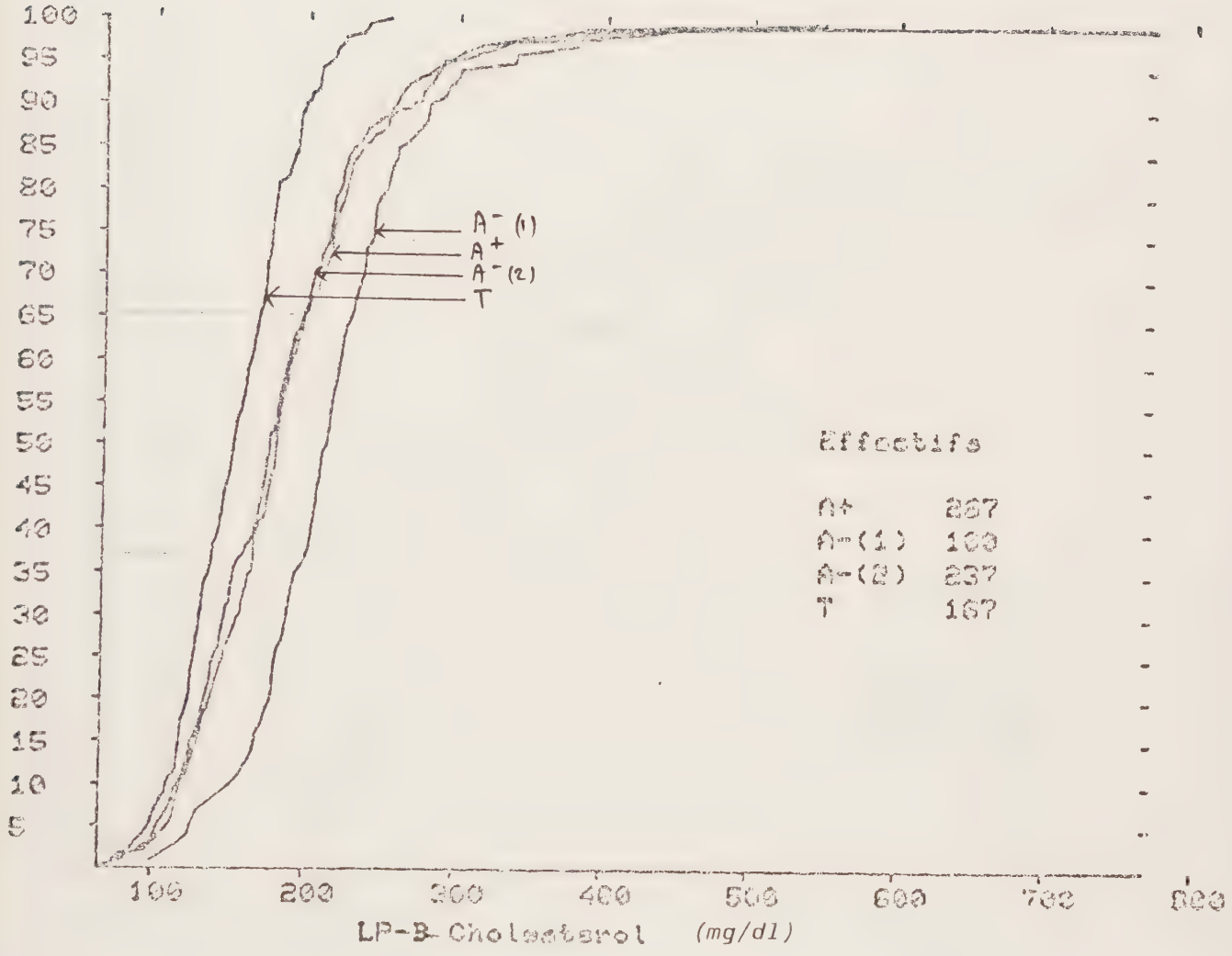


Figure 13 : *Diagramme cumulatif des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction de LP B-cholestérol.*

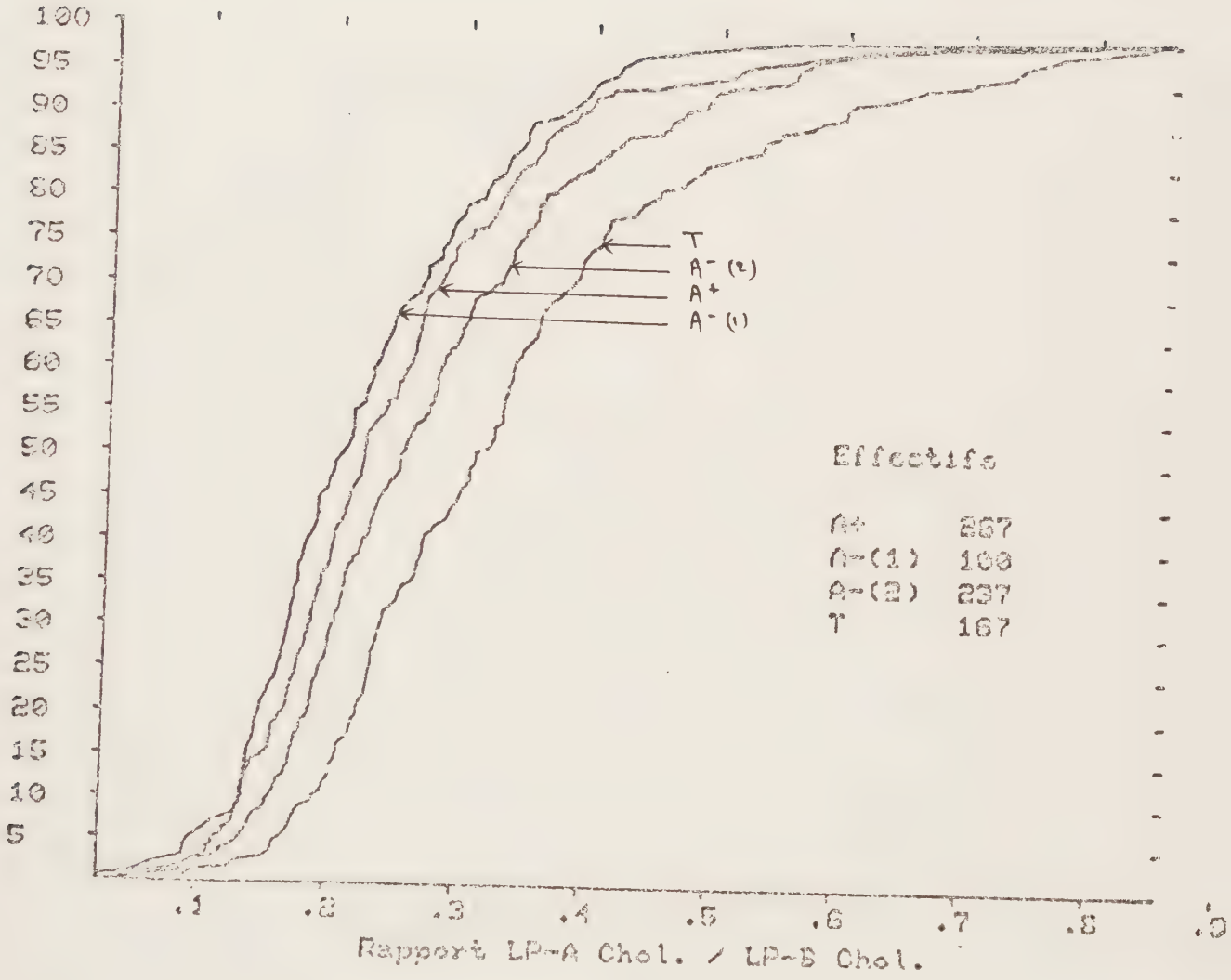


Figure 14 : Diagramme cumulatif des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction du rapport LP A-chol./LP b-chol.

e. *En fonction de la consommation tabagique (figure 15)*

Les sujets athéromateux fument ou ont fumé plus que les autres sujets. En effet, si 5 % des sujets témoins (6 sujets), 7 % des sujets à risque (13 sujets) et 12 % des hyperlipidémiques (10 sujets) fument plus de 20 cigarettes par jour, 20 % des sujets athéromateux (44 sujets) dépassent cette consommation.

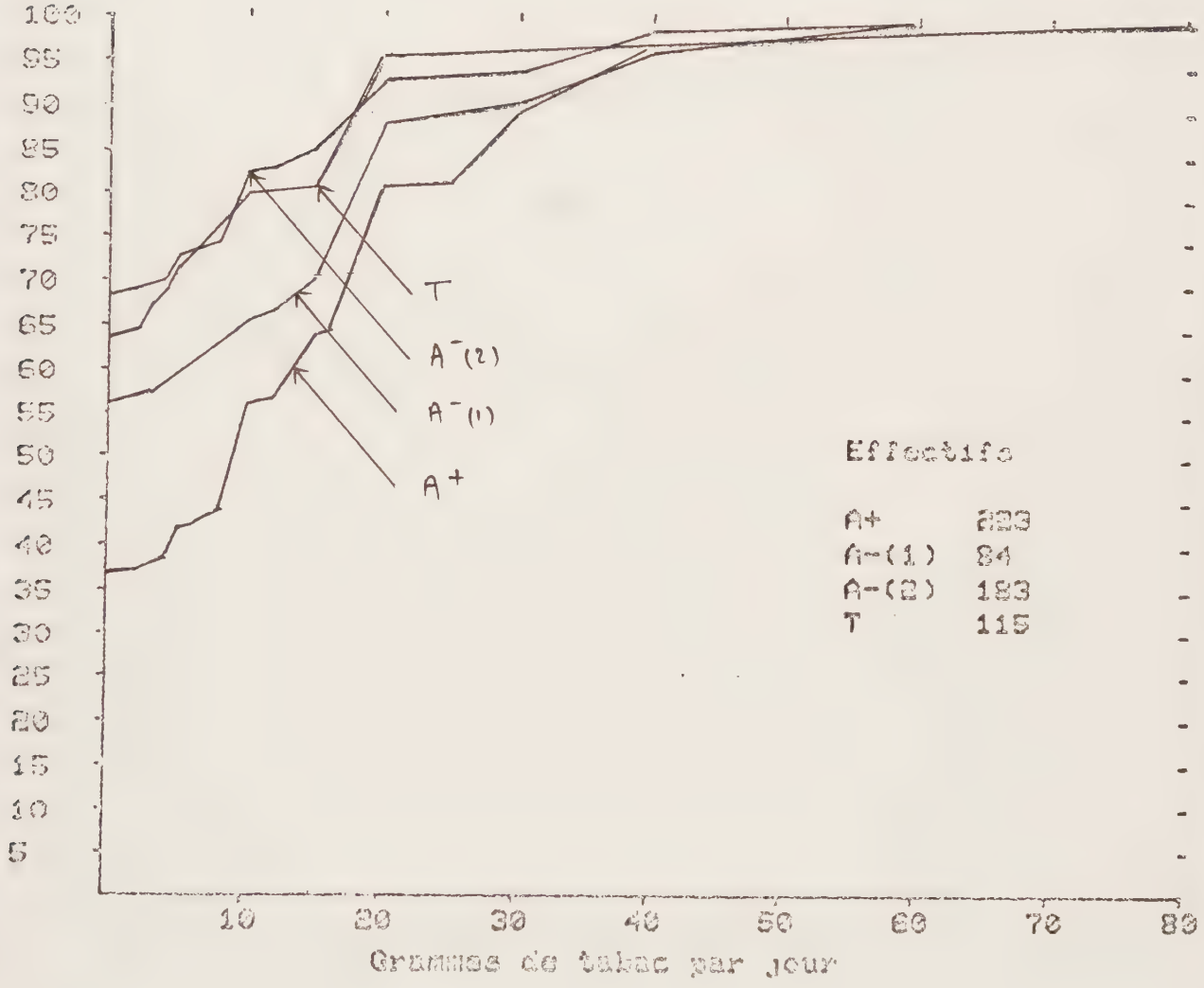


Figure 15 : Répartition des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction de la consommation tabagique.

f. *En fonction de la consommation d'alcool (figure 16)*

Le facteur alcool ne permet pas de distinguer les sujets athéromateux des autres. En effet, il existe la même proportion, soit 15 % de sujets témoins (T), à risque (A^-_2) et atteints (A^+) qui consomment plus d'un litre de vin par jour (soit plus de 88 g d'alcool par jour).

Les sujets hyperlipidiques sont plus nombreux (23 %) à dépasser cette consommation ; il s'agit évidemment de sujets présentant une hypertriglycéridémie alcoolodépendante.

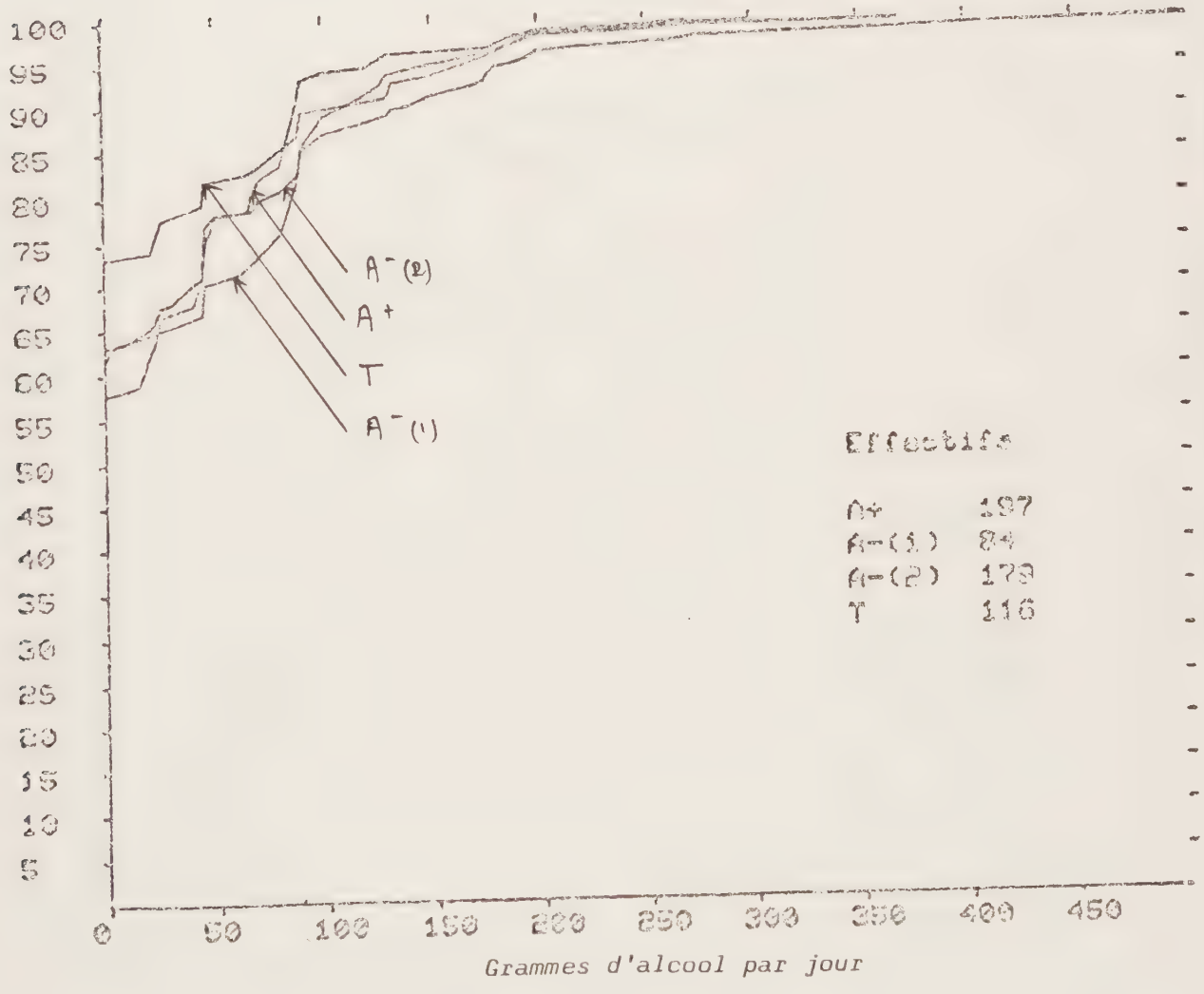


Figure 16 : Répartition des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction de la consommation alcoolique.

g. *En fonction de la surcharge pondérale (figure 17)*

La distribution de la population en fonction de la surcharge pondérale est la même au sein des groupes de témoins, de sujets hyperlipidémiques et de sujets atteints. Elle diffère dans le groupe des sujets à risque (A^-_2) qui présente, en moyenne, une surcharge pondérale plus élevée.

Si l'on parle d'obésité pour une surcharge pondérale dépassant 25 % du poids idéal, on note que 20 % des sujets témoins (26 sujets), 47 % des sujets à risque (96 sujets), 26 % des sujets atteints (50 sujets), et 26 % des sujets hyperlipidémiques (25 sujets) peuvent être considérés comme des sujets obèses.

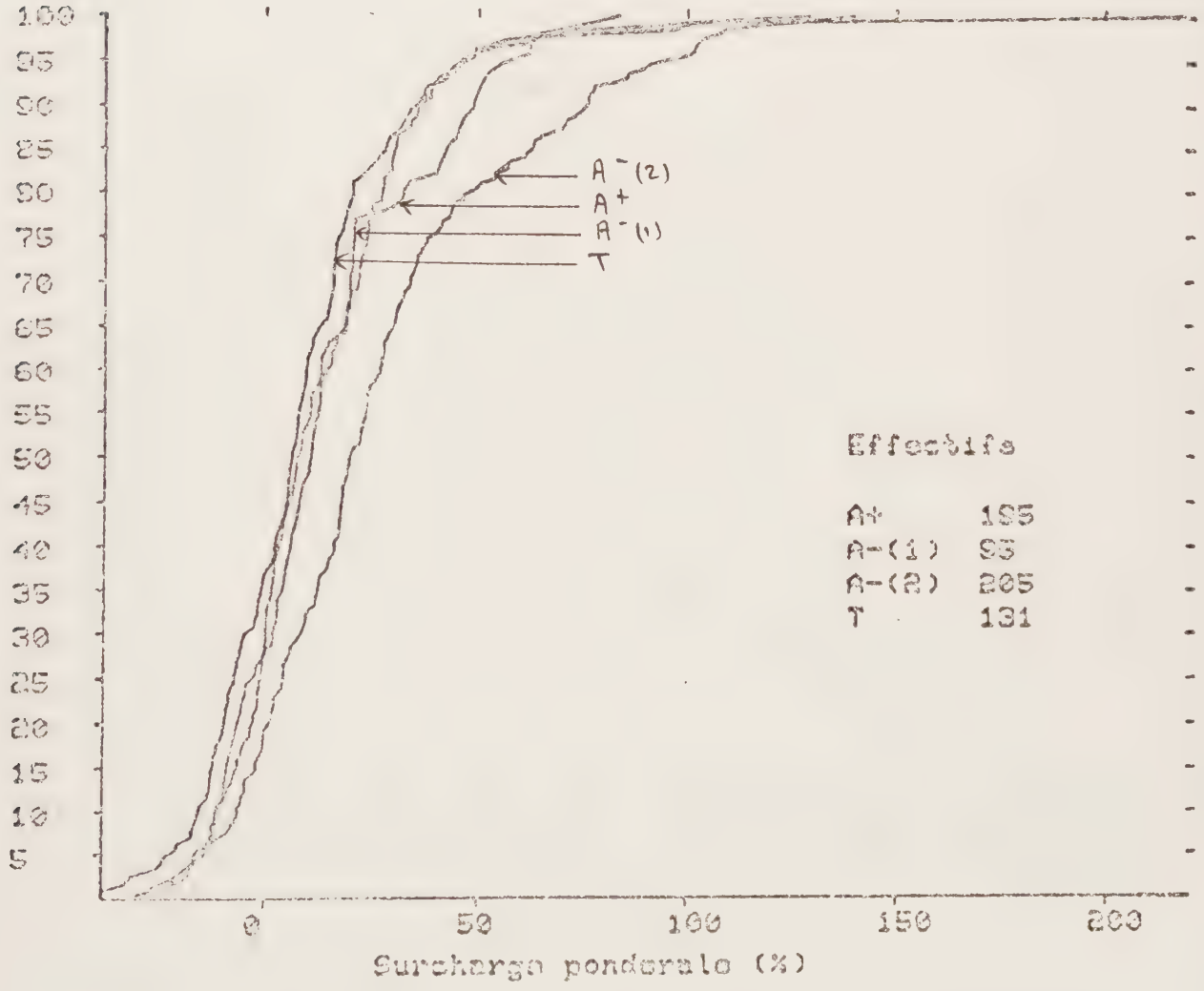


Figure 17 : Répartition des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction de la surcharge pondérale.

Nous avons essayer d'évaluer l'importance de la surcharge pondérale comme facteur de risque en étudiant la répartition des valeurs de LP A-chol. en fonction de cette surcharge.

La droite de régression obtenue nous a permis de trouver une corrélation significative pour les sujets hyperlipidémiques ($P < 0,01$) (figure 18) et les sujets à risque ($P < 0,01$) - (figure 19). Pour ces deux catégories de sujets, on observe donc une diminution de la valeur de LP A-chol. quand la surcharge augmente.

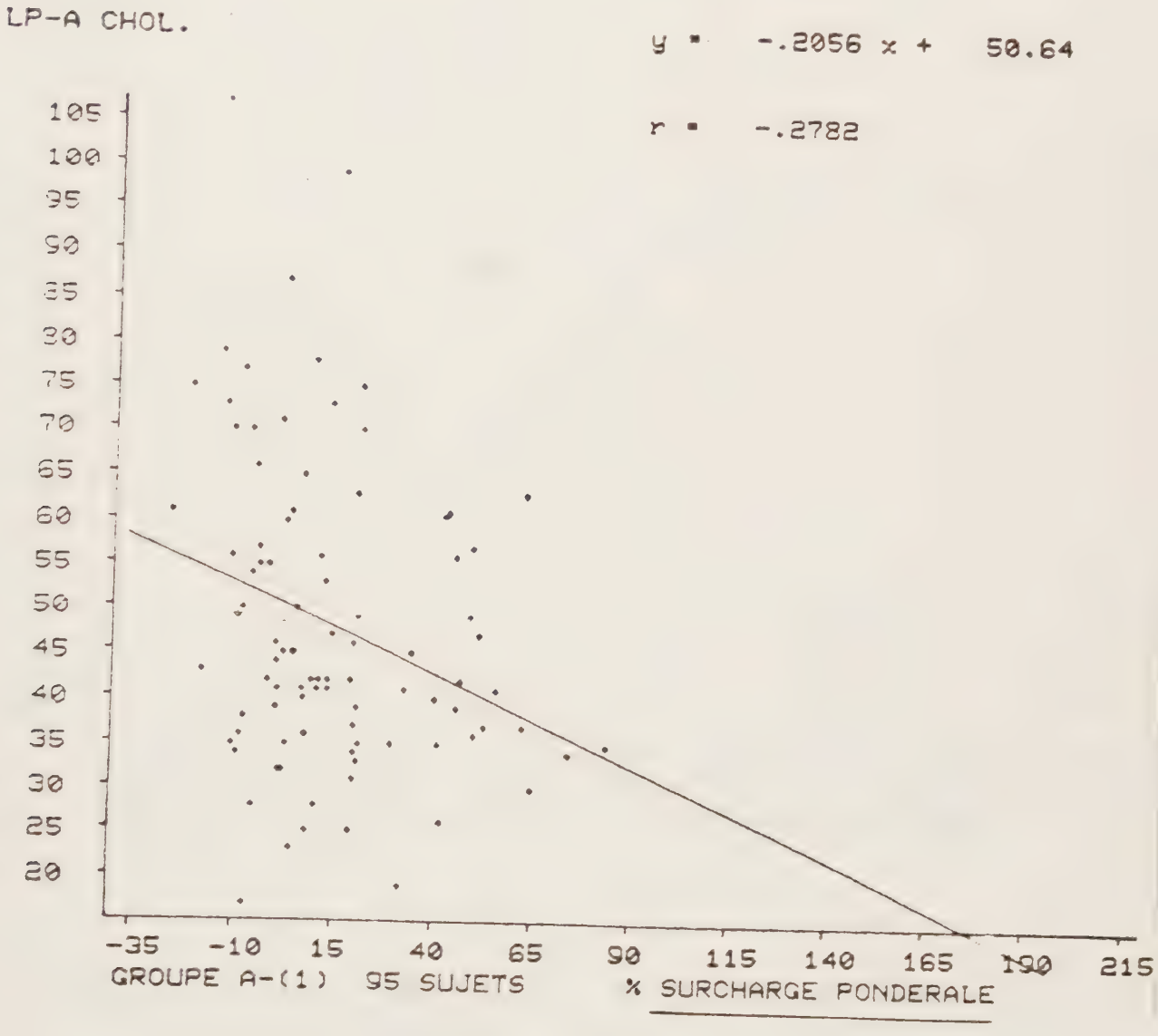


Figure 18 : Distribution des valeurs de LP A-chol. en fonction de la surcharge pondérale, dans le groupe des sujets hyperlipidémiques.

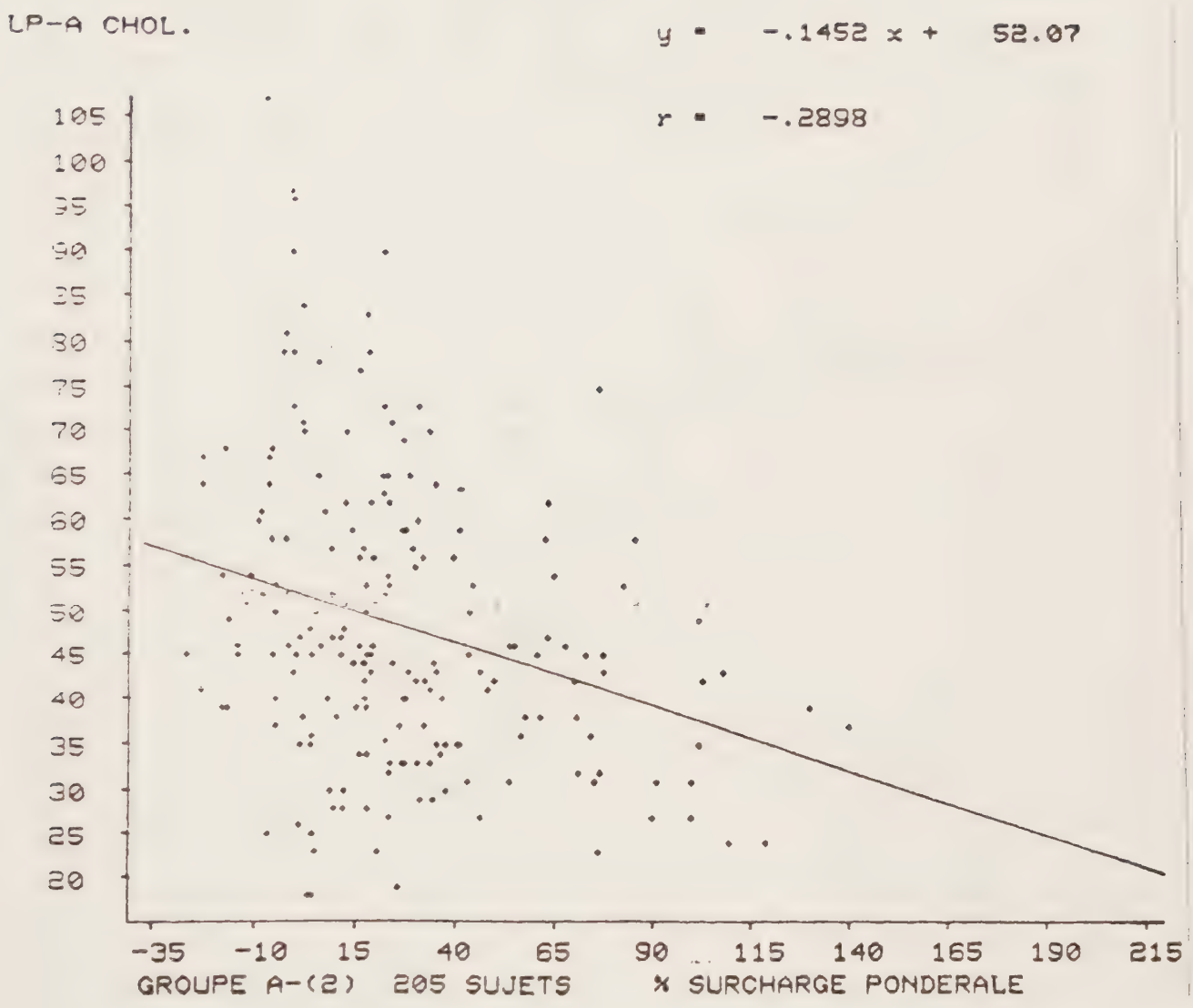


Figure 19 : Distribution des valeurs de LP A-chol. en fonction de la surcharge pondérale, dans le groupe des sujets à risque.

h. *En fonction de l'uricémie (figure 20)*

La répartition de la population en fonction de l'uricémie nous rappelle son caractère gaussien, par l'allure sigmoïdienne de la courbe.

Nous constatons, d'autre part, que cette répartition est pratiquement identique dans chacun des groupes A^-_1, A^-_2, A^+ et T. Nous notons en effet que 50 % des sujets, quel que soit leur degré d'atteinte clinique, ont un taux d'acide urique supérieur à 55 mg/l. Seuls 5 % des sujets ont un taux dépassant 95 mg/l.

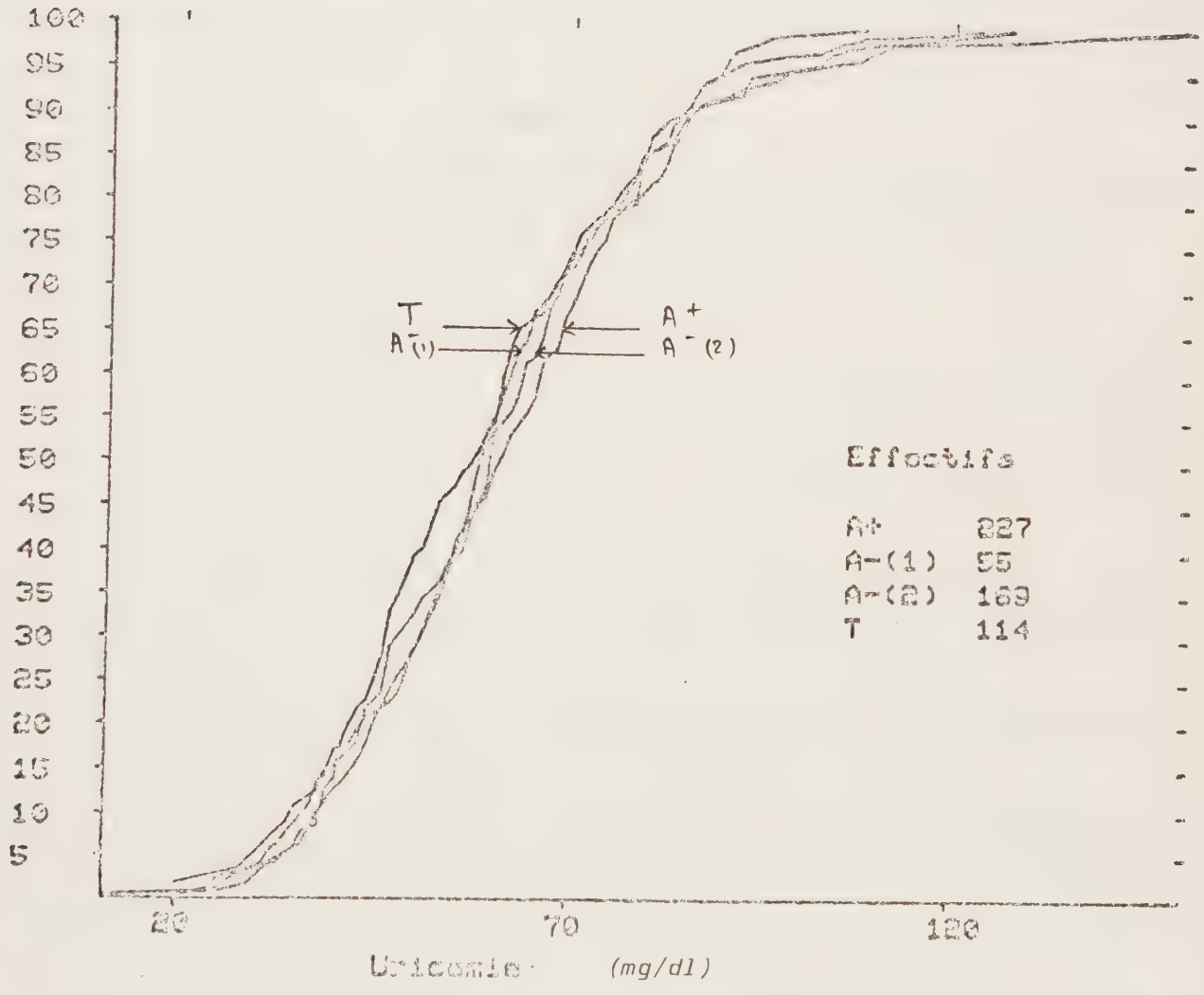


Figure 20 : Répartition des sujets A^+, A^-_1, A^-_2 et T en fonction du taux d'uricémie.

3. Etude des sujets A^+, A^-, T en tenant compte de l'âge et du sexe

Dans cette étude, les 771 sujets répartis comme précédemment dans les groupe A^+, A^-_1, A^-_2 et T sont maintenant classés suivant leur sexe et suivant leur âge par tranches de dizaine d'années.

Dans chacun de ces nouveaux groupes, nous avons calculé la valeur moyenne des paramètres triglycérides, cholestérol total, LP A-chol., LP B-chol. et LP A-chol./LP B-chol.

Pour chacune de ces valeurs, nous avons calculé l'écart type (indice de dispersion de l'échantillon) et l'écart type des moyennes (appréciation de la précision de l'estimation de la moyenne de la population). Ces données sont regroupées dans les tableaux 4 à 23.

D'autre part, nous avons appliqué le test de Student à notre population gaussienne afin de voir s'il existe des variations significatives entre les groupes T, A^-_1, A^-_2 et A^+.

a. En fonction des triglycérides (figure 21)

Dans la population féminine, la valeur moyenne des triglycérides ne varie pratiquement pas en fonction de l'âge et reste proche de la valeur de 150 mg/dl. On ne note aucune variation significative entre les groupes A^+, A^-_1, A^-_2 et T.

Dans la population masculine, les variations entre sujets témoins et sujets à risque sont statistiquement sifnificatives ($P < 0,01$) entre 30 et 60 ans.

La valeur moyenne des témoins ne varie que très peu avec l'âge et reste inférieure à celle des autres groupes.

Les valeurs concernant les sujets atteints restent inférieures à celles des sujets à risque et des hyperlipidémiques, sauf au-dessus de 70 ans.

./.

.YCERIDES
:S
'E T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
.0	0	0	0	0
- 19	1	42	0	0
- 29	3	97.66	14.88	8.586
- 39	9	101	30.42	10.14
- 49	10	132.1	32.28	10.21
- 59	14	110.5	38.61	10.32
- 69	8	101.8	37.88	13.39
'=70	18	127	68.94	16.25

VLYCERIDES
ES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	0	0	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	6	144.8	38.09	15.56
- 49	33	247.9	399.2	69.5
- 59	57	173.9	85.53	11.34
- 69	43	131.2	59.66	9.094
'=70	37	233.1	676.1	111.2

Tableau 4 : Valeurs moyennes des triglycérides concernant les hommes des groupes T et A^+.

LYCERIDES
ES
PE A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	1	96	0	0
- 19	1	178	0	0
- 29	6	174.8	56.56	23.09
- 39	18	297.7	359.3	84.69
- 49	12	261.5	126.7	36.58
- 59	3	185.7	45.55	26.3
- 69	2	249.5	33.34	23.58
=70	4	134	32.63	16.31

LYCERIDES
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	5	112.8	39.75	17.75
- 29	7	105.3	69.56	26.31
- 39	20	297.8	405.9	90.75
- 49	18	344.1	571.9	134.8
- 59	32	411.7	1042	184.1
- 69	9	188.9	51.63	17.19
=70	11	111.4	34.38	10.38

Tableau 5 : Valeurs moyennes des triglycérides concernant les hommes des groupes A^-_1 et A^-_2.

GLYCERIDES
MES
UPE T

S	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
<10	0	0	0	0
0- 19	3	131.7	10.2	5.883
0- 29	13	87.48	36.56	8.391
0- 39	15	96.67	37.27	9.625
0- 49	14	113.9	53.09	14.19
0- 59	11	111.8	41.6	12.55
0- 69	2	110.5	30.41	21.5
>=70	15	120.1	29.98	7.742

GLYCERIDES
MES
UPE A+

S	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
<10	0	0	0	0
0- 19	1	67	0	0
0- 29	0	0	0	0
0- 39	0	0	0	0
0- 49	4	88	30.2	15.1
0- 59	8	185.6	186.6	65.98
0- 69	25	171.4	124.6	24.93
>=70	34	124.6	48.87	8.383

Tableau 6 : valeurs moyennes des triglycérides concernant les femmes des groupes T et A^+.

RIGLYCERIDES
EMMES
ROUPE A-(1)

GES	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
<10	0	0	0	0
10- 19	1	145	0	0
20- 29	8	160.5	97.15	34.35
30- 39	6	100.8	35.6	14.53
40- 49	9	141.9	63.47	21.16
50- 59	11	131.6	79.95	24.1
60- 69	7	145.6	43.02	16.26
>=70	2	167.5	96.88	68.51

RIGLYCERIDES
EMMES
ROUPE A-(2)

GES	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
<10	0	0	0	0
10- 19	5	138.4	20.91	9.352
20- 29	15	119.9	53.42	13.79
30- 39	15	175.9	122.7	31.69
40- 49	16	133.2	48.4	12.1
50- 59	31	191.1	166	29.81
60- 69	14	140.2	50.2	13.41
>=70	17	142.5	42.63	10.34

Tableau 7 : valeurs moyennes des triglycérides concernant les femmes des groupe A^-_1 et A^-_2.

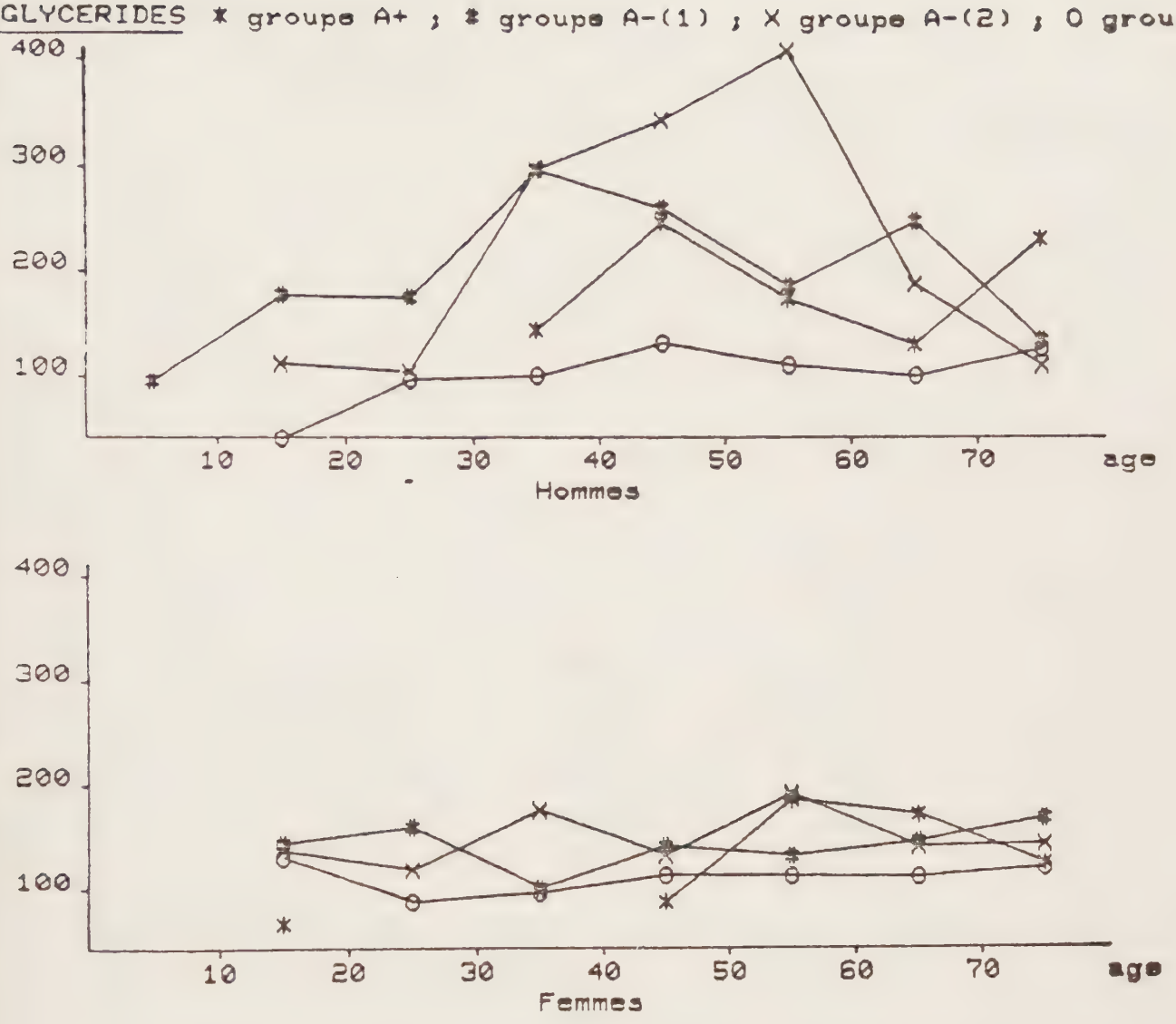


Figure 21 : variation des triglycérides en fonction de l'âge dans les groupes A^-_1, A^-_2, T et A^+.

Pour chercher à expliquer les valeurs élevées dépassant 250 mg/dl, nous avons étudié la répartition de la population alcoolique en fonction des valeurs de triglycérides (figure 22).

La courbe obtenue nous permet de dénombrer parmi les sujets ayant un taux de triglycérides supérieur à 250 mg/dl, 32 sujets consommant plus de 25 g d'alcool et 16 sujets consommant moins de 25 g d'alcool par jour (25 g d'alcool correspondant à peu près à un tiers de litre de vin).

./.

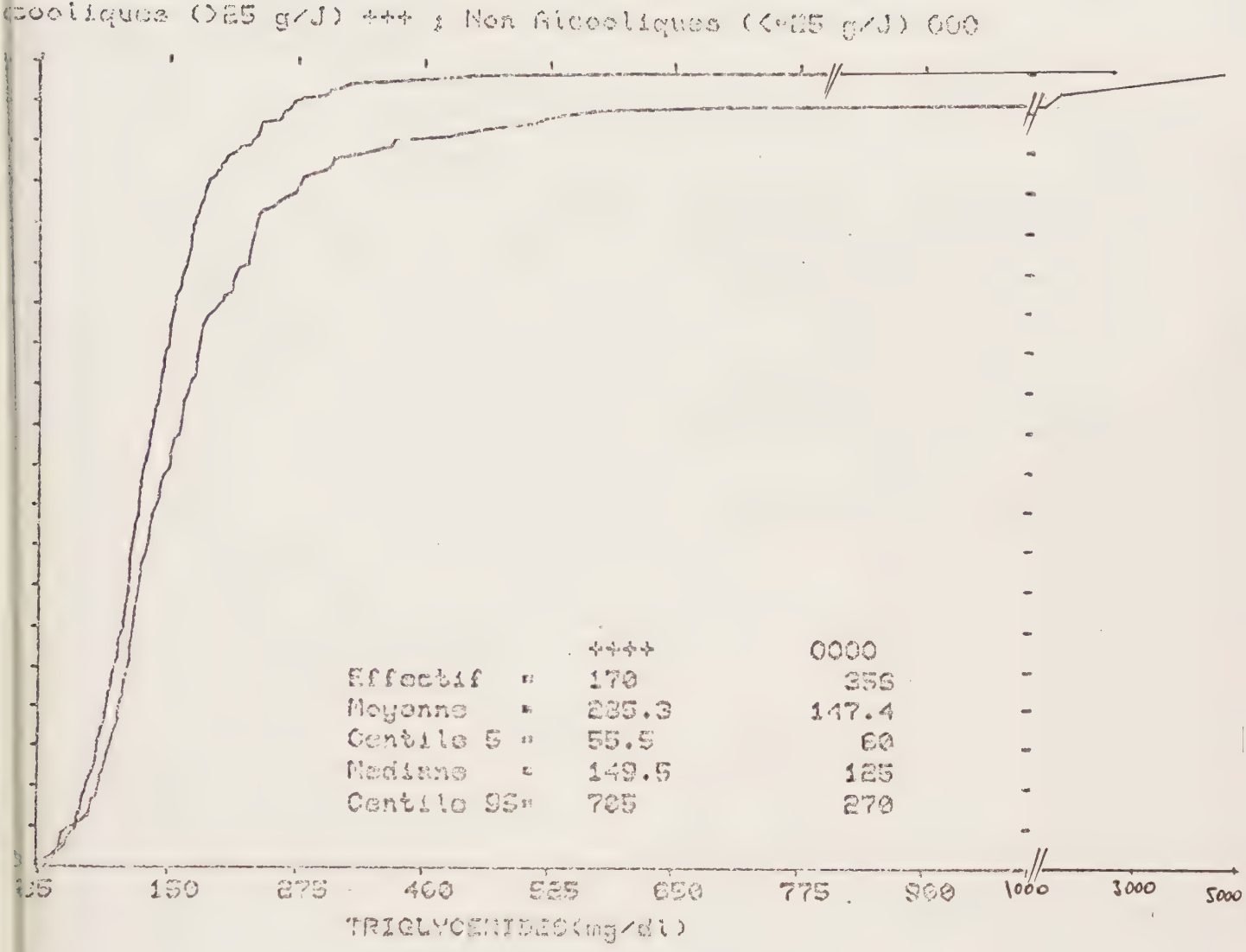


Figure 22 : Répartition de la population alcoolique et non alcoolique en fonction du taux des triglycérides (la courbe est interrompue à partir de 1 000 mg/dl de triglycérides, pou un changement d'échelle).

La figure 21 montre que les valeurs les plus élevées sont atteintes par des sujets qui ne sont pas uniquement hyperlipidémiques puisqu'ils appartiennent au groupe A_2^-.

./.

Nous avons alors étudié la participation du diabète (figure 23) dans l'hypertriglycéridémie des consommateurs de plus de 25 g d'alcool par jour. La courbe obtenue permet de dénombrer 16 % de diabétiques parmi ces sujets.

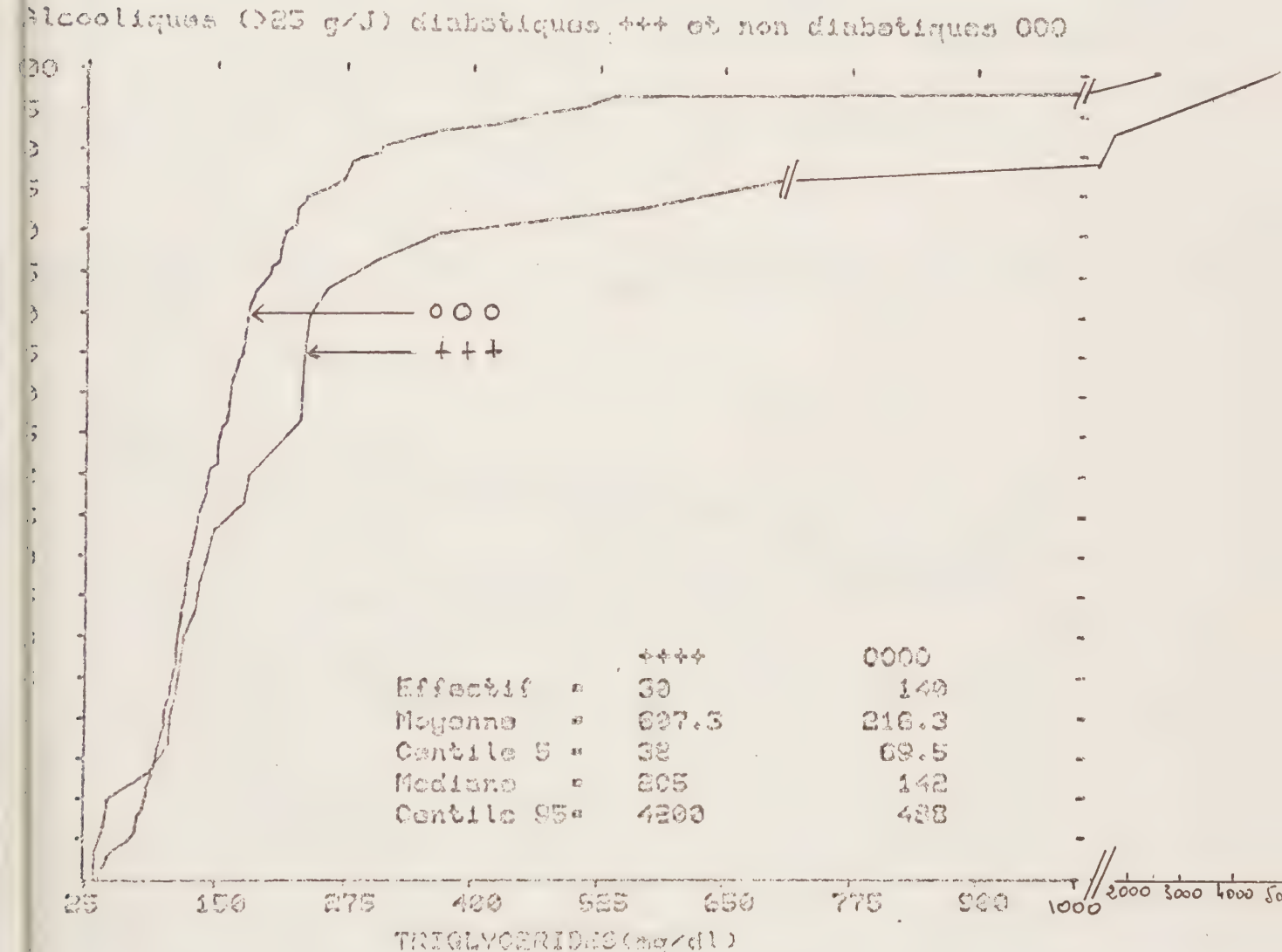


Figure 23 : Répartition des consommateurs de plus de 25 g d'alcool par jour en fonction des valeurs de triglycérides et de la présence d'un diabète.
La courbe est interrompue à partir de 1 000 mg/dl de triglycérides pour un changement d'échelle.

./.

b. *En fonction du cholestérol total (figure 24)*

Dans la population féminine, nous constatons que les valeurs du cholestérol total augmentent entre 40 et 70 ans pour les sujets témoins et les sujets atteints. Entre ces deux groupes de sujets les variations ne sont pas significatives. Si nous excluons la valeur de 390 mg/dl ne concernant qu'un seul sujet entre 10 et 20 ans, nous constatons que les taux de cholestérol varient peu entre sujets T, A^-_1, A^-_2 et A^+.

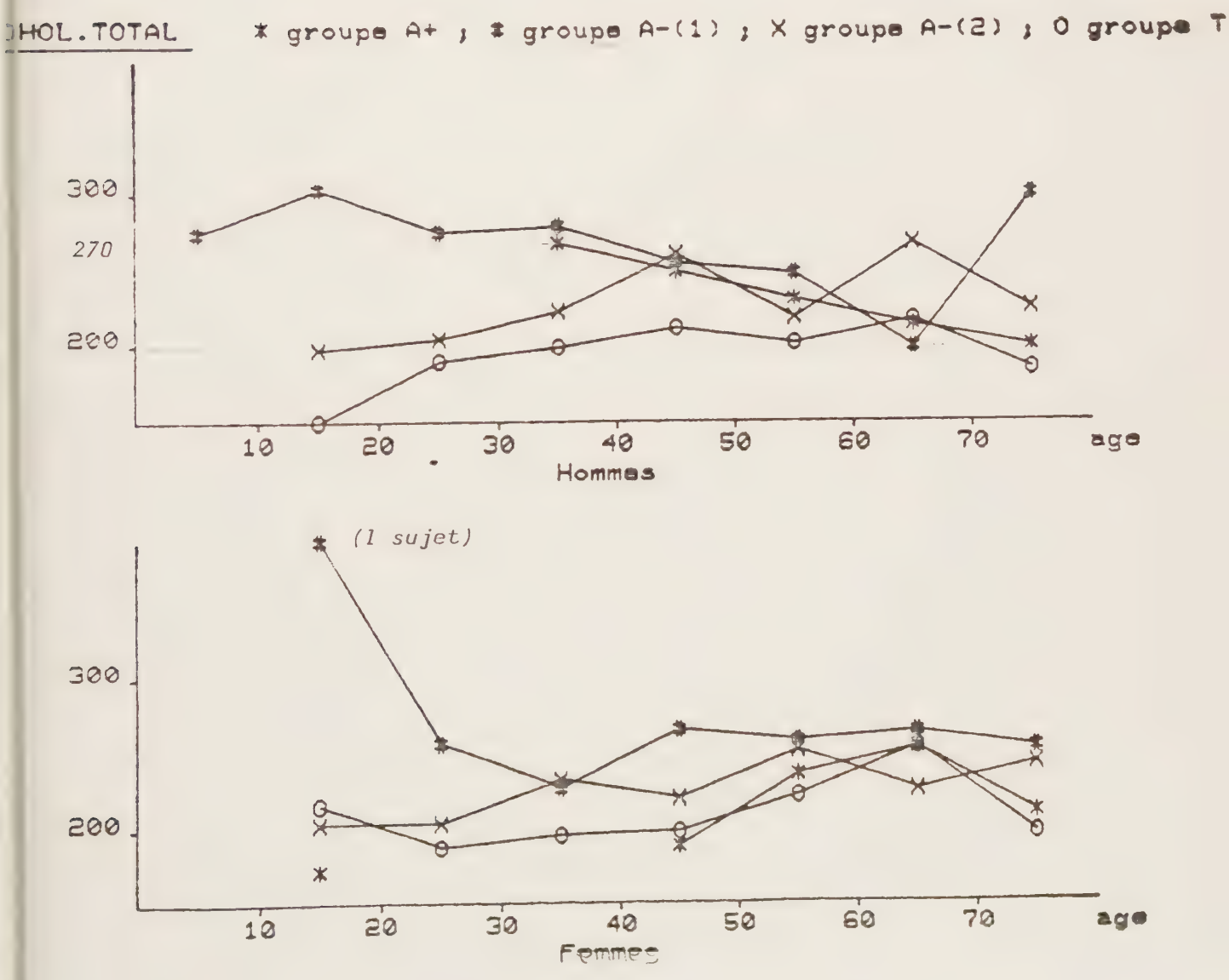


Figure 24 : Variations du cholestérol total en fonction de l'âge dans les groupes A^-_1, A^-_2, A^+ et T.

./.

Dans la population masculine, le taux de cholestérol des sujets hyperlipidémiques et des sujets athéromateux diminue de la même façon quand l'âge augmente, tandis que le taux de cholestérol des sujets témoins et des sujets à risque augmente. La distinction entre sujet athéromateux et non-athéromateux est beaucoup plus significative entre 30 et 40 ans ($P < 0,001$) qu'entre 60 et 70 ans ($P < 0,05$).

ESTEROL TOTAL
ES
PE T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	150	0	0
- 29	11	188.8	34.79	10.49
- 39	11	199.2	41.24	12.44
- 49	11	211.5	25.81	7.781
- 59	14	200.9	34.91	9.328
- 69	8	217.1	34.29	12.13
+70	20	183.9	46.09	10.31

ESTEROL TOTAL
ES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	0	0	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	6	269	71.17	29.05
- 49	38	250.6	102.6	16.64
- 59	59	231.7	42.63	5.547
- 69	45	213.9	43.95	6.547
+70	42	199.4	61.66	9.516

Tableau 8 : valeurs moyennes du cholestérol total concernant les hommes des groupes A^+ et T.

ESTEROL TOTAL
ES
PE A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	1	275	0	0
- 19	1	303	0	0
- 29	6	275.8	29.86	12.19
- 39	18	279.4	100.8	23.77
- 49	14	255.4	53	14.17
- 59	5	248.2	43.47	19.44
- 69	2	198	0	0
=70	4	300.5	36.58	18.3

ESTEROL TOTAL
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	5	197	38.75	17.33
- 29	8	204.3	18.7	6.609
- 39	22	223.2	108.3	23.09
- 49	19	232.2	136.3	31.27
- 59	33	219.2	68.09	11.86
- 69	10	269.3	41.41	13.09
=70	12	225.3	76.44	22.06

Tableau 9 : valeurs moyennes du cholestérol total concernant les hommes des groupes A^{-}_{1} et A^{-}_{2}.

ESTEROL TOTAL
ES
PE T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	4	216.5	63.7	31.85
- 29	22	188	28.9	6.164
- 39	17	196.6	29.42	7.133
- 49	17	198.8	35.45	8.594
- 59	13	221.7	33	9.148
- 69	2	253	103.3	73.02
=70	16	196.2	38.73	9.68

ESTEROL TOTAL
ES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	173	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	0	0	0	0
- 49	4	189.5	60.29	30.14
- 59	8	235.6	54.4	19.23
- 69	26	252.4	93.04	18.25
=70	38	210	51.53	8.359

Tableau 10 : Valeurs moyennes du cholestérol total concernant les femmes des groupes T et A^+.

ESTEROL TOTAL
ES
PE A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	390	0	0
- 29	10	255.4	53.06	16.78
- 39	7	226.9	51.27	19.38
- 49	9	264.2	37.02	12.34
- 59	11	257.2	45.66	13.77
- 69	9	263.1	75.95	25.31
=70	2	252	35.5	25.09

ESTEROL TOTAL
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	6	204	50.76	20.72
- 29	16	204.4	58.77	14.69
- 39	16	232.5	80.32	20.08
- 49	17	220	35.51	8.609
- 59	37	250.5	79.77	13.12
- 69	15	225.3	53.21	13.74
=70	20	241.7	83.13	19.7

Tableau II : Valeurs moyennes du cholestérol total concernant les femmes des groupes A^-_1 et A^-_2.

c. *En fonction de LP A-chol. (figure 25)*

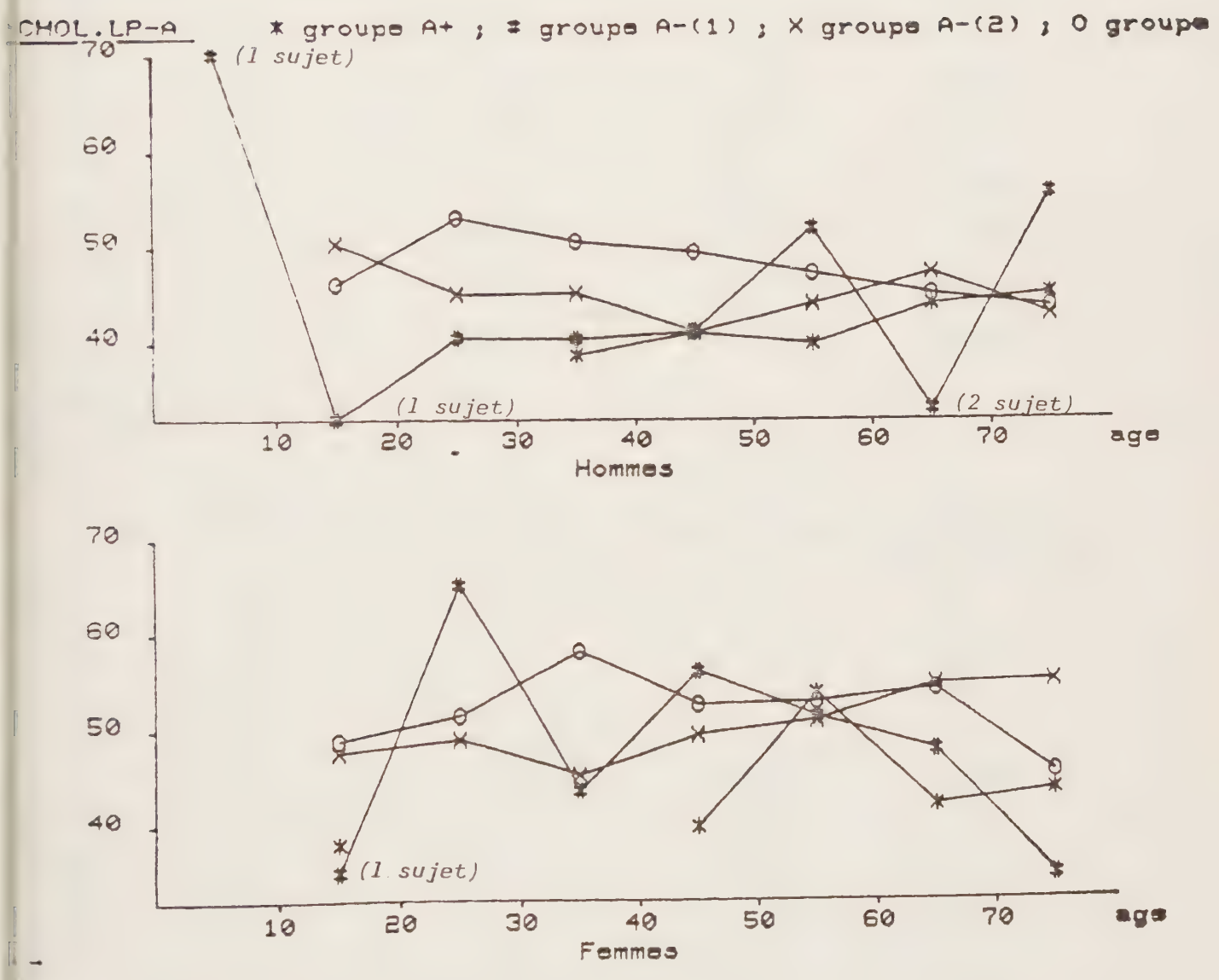


Figure 25 : Variations de LP A-chol. en fonction de l'âge dans les groupes A^-_1, A^-_2, A^+ et T.

./.

STEROL-LP-A
S
E T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	1	46	0	0
29	11	53.09	14.48	4.365
39	11	50.64	18.99	5.725
49	11	49.45	23.1	6.965
59	14	47.14	13.24	3.539
69	8	45	10.24	3.621
70	20	43.65	15.95	3.565

STEROL-LP-A
S
E A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	0	0	0	0
29	0	0	0	0
39	6	38.83	7.867	3.211
49	38	41.13	12.23	1.982
59	59	39.92	9.756	1.27
69	45	44	13.75	2.051
70	42	45.17	17.5	2.701

Tableau 12 : Valeurs moyennes de LP A-chol. concernant les hommes des groupes T et A^+.

ESTEROL-LP-A
ES
PE A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	1	70	0	0
- 19	1	32	0	0
- 29	6	40.5	7.035	2.871
- 39	18	40.39	11.01	2.594
- 49	14	41.15	9.289	2.484
- 59	5	52	17.45	7.805
- 69	2	33	11.31	8
70	4	55.75	10.81	5.406

ESTEROL-LP-A
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
- 19	5	50.4	13.52	6.045
- 29	8	45	13.34	4.717
- 39	22	45.18	12.37	2.637
- 49	19	41.16	13.31	3.055
- 59	33	44.01	13.68	2.381
- 69	10	47.3	9.4	2.973
70	12	42.92	14.6	4.215

Tableau 13 : Valeurs moyennes de LP A-chol. concernant les hommes des groupes A^-_1 *et* A^-_2.

ESTEROL-LP-A
ES
PE T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	4	49	16.79	8.397
- 29	22	51.55	17.76	3.787
- 39	17	58.06	20.53	4.981
- 49	17	52.53	16.64	4.035
- 59	13	52.77	15.57	4.32
- 69	2	54	33.94	24
-70	16	45.44	13.21	3.303

ESTEROL-LP-A
ES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	38	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	0	0	0	0
- 49	4	39.75	10.44	5.219
- 59	8	53.63	15.58	5.51
- 69	26	42	13.05	2.559
-70	38	43.58	13.5	2.191

Tableau 14 : Valeurs moyennes de LP A-chol. concernant les femmes des groupes T et A^+.

TESTEROL-LP-A
ES
PE A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	35	0	0
- 29	10	65.3	20.88	6.602
- 39	7	43.72	18.04	6.82
- 49	9	56	14.22	4.738
- 59	11	51.27	24.15	7.281
- 69	9	47.89	15.82	5.273
=70	2	34.5	.707	.5

ESTEROL-LP-A
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	6	47.67	11.36	4.639
- 29	16	49.06	19.82	4.953
- 39	16	45.31	14.26	3.565
- 49	17	49.47	17.48	4.24
- 59	37	50.92	19.47	3.201
- 69	15	54.53	11.2	2.893
=70	20	54.8	19.59	4.381

Tableau 15 : Valeurs moyennes de LP A-chol. concernant les femmes des groupes A^-_1 *et* A^-_2.

Dans la population féminine, l'étude des variations en fonction de l'âge montre que le taux de LP A-chol. des témoins varie peu. La valeur maximale est atteinte entre 30 et 40 ans (58 mg/dl) et la valeur minimale au-dessus de 70 ans (45 mg/dl). Pour les hyperlipidémiques par contre, on note une diminution du taux de LP A-chol.

L'étude du risque athéromateux montre que les sujets atteints ne présentent une variation significative de LP A-chol. qu'entre 40 et 50 ans ($P < 0,01$) et au-dessus de 70 ans ($P < 0,05$).

Dans la population masculine, l'âge est un facteur à prendre en considération pour les sujets témoins et les sujets atteints. En effet, quand l'âge augmente, le taux de LP A-chol. diminue dans le groupe des témoins et augmente dans le groupe des sujets athéromateux.

La distinction entre ces deux groupes reste significative entre 30 et 40 ans ($P < 0,025$) et entre 50 et 60 ans ($P < 0,05$).

Si l'on excepte la valeur ne concernant que deux sujets entre 60 et 70 ans, on note que les hyperlipidémiques ont un taux de LP A-chol. plus faible que les autres sujets au-dessus de 50 ans.

d. En fonction de LP B-chol. (figure 26)

Dans la population féminine, la valeur de LP B-chol. augmente régulièrement avec l'âge, entre 20 et 70 ans, pour les sujets témoins, les sujets hyperlipidémiques, les sujets athéromateux.

Pour les sujets à risque, cette variation est indépendante de l'âge.

On ne trouve pas de variation significative entre sujets atteints et non-atteints. Les sujets athéromateux ayant en moyenne un taux inférieur à celui des sujets à risque et des sujets hyperlipidémiques (sauf entre 60 et 70 ans).

Dans la population masculine, les taux sont en moyenne plus élevés que dans la population féminine en-dessous de 50 ans et moins élevés au-dessus de 50 ans.

./.

Nous retrouvons une variation parallèle à celle du cholestérol total en observant que le taux des sujets hyperlipidémiques et le taux des sujets athéromateux diminuent progressivement quand l'âge augmente.

Les variations entre sujets atteints et non atteints ne sont statistiquement significatives qu'au-dessous de 60 ans ($P < 0,01$ entre 30 et 40 ans, $P < 0,05$ entre 40 et 50 ans, $P < 0,05$ entre 50 et 60 ans).

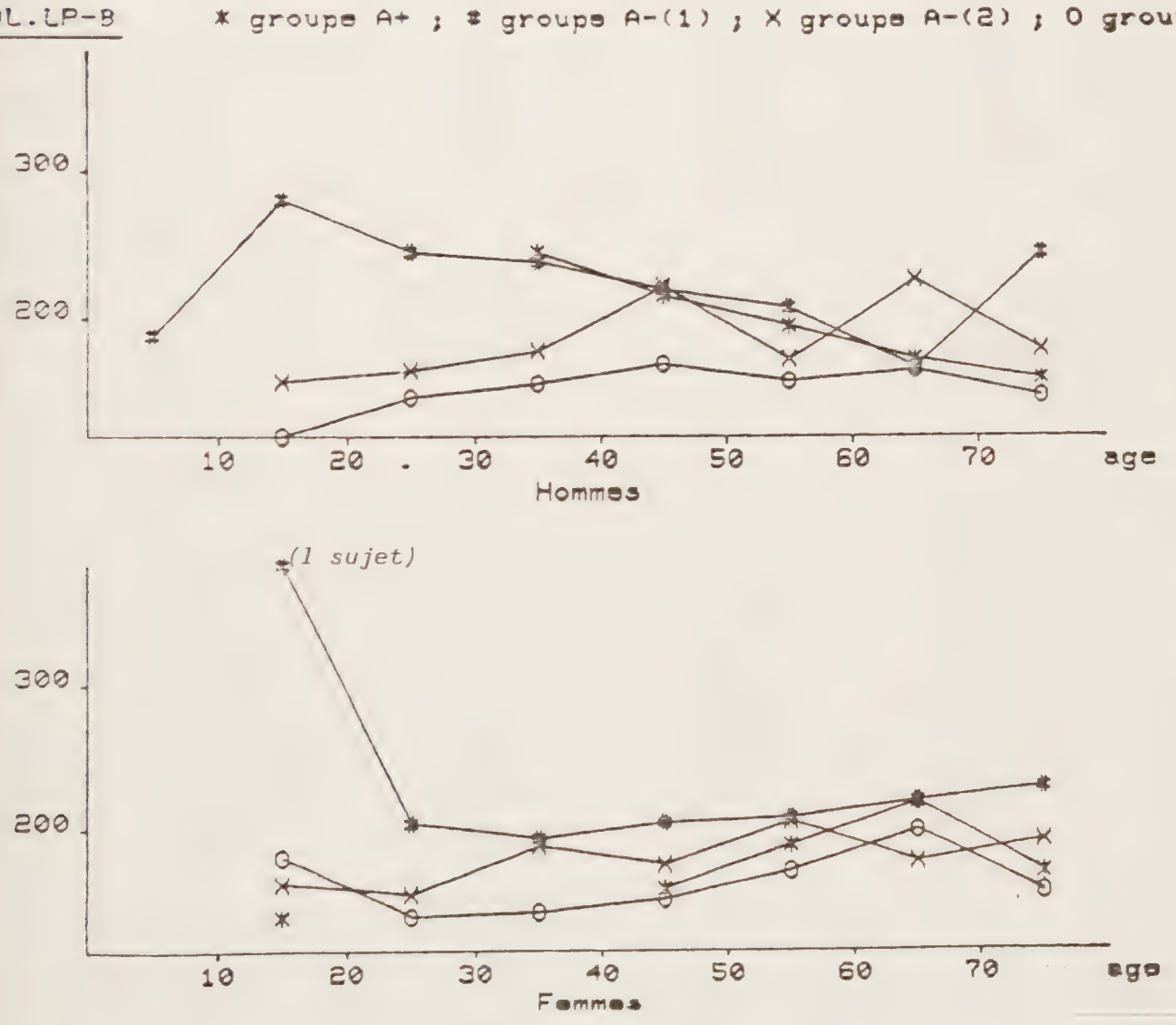


Figure 26 : Variations de LP B-chol. en fonction de l'âge dans les groupes A^-_1, A^-_2, A^+ et T.

./.

TESTEROL-LP-B
TES
PE T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	1	118	0	0
- 29	11	144.1	40.82	12.31
- 39	11	153.8	35.56	10.72
- 49	11	168.4	31.95	9.633
- 59	14	156	35.95	9.609
- 69	8	163.5	34.67	12.26
+70	20	145.6	38.22	8.547

TESTEROL-LP-B
TES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
- 19	0	0	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	6	245.2	82.33	33.61
- 49	38	215.6	105.1	17.05
- 59	59	195.3	46.18	6.016
- 69	45	173.2	45.09	6.719
+70	42	158.9	58.64	9.047

Tableau 16 : Valeurs moyennes de LP B-chol. concernant les hommes des groupes T et A^+.

TSTEROL-LP-B
S
E A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	1	188	0	0
19	1	230	0	0
29	6	244	29.17	11.91
39	18	233.2	101.7	23.97
49	14	219.4	57.84	15.45
59	5	206.8	29.05	12.98
69	2	165.5	2.344	1.656
70	4	244.5	36.8	18.41

ESTEROL-LP-B
ES
PE A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
10	0	0	0	0
19	5	156.2	46.91	20.98
29	8	164	26.1	9.227
39	22	178.5	89.76	19.14
49	19	222.6	124.5	28.56
59	33	171.6	47.15	8.211
69	10	226.4	47.23	14.94
70	12	179.2	76.31	22.03

Tableau 17 : Valeurs moyennes de LP B-chol. concernant les hommes des groupes A^-_1 et A^-_2.

TESTEROL-LP-B
ES
PE T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
- 19	4	182	55.86	27.93
- 29	22	142.1	28.91	6.164
- 39	17	144.7	31.97	7.75
- 49	17	153.4	26.91	6.523
- 59	13	172.1	33.98	9.43
- 69	2	199.5	77.09	54.52
70	16	157.6	33.29	8.32

TESTEROL-LP-B
ES
PE A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
- 19	1	142	0	0
- 29	0	0	0	0
- 39	0	0	0	0
- 49	4	160.8	60.03	30.02
- 59	8	189.4	53.83	19.03
- 69	26	218.8	86.02	16.87
70	38	171	48.53	7.875

Tableau 18 : Valeurs moyennes de LP B-chol. concernant les femmes des groupes T et A^+.

TEROL-LP-B

A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
	0	0	0	0
19	1	333	0	0
29	10	204.2	53.78	17.02
39	7	194.3	42.88	16.2
49	9	205	26.61	8.875
59	11	207.8	42.47	12.81
69	9	219.9	76.89	25.63
70	2	229.5	26.22	18.55

STEROL-LP-B

E A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	6	164.2	41.76	17.05
29	16	157.1	41.31	10.33
39	16	188.7	66.13	16.53
49	17	176.4	38.06	9.234
59	37	205.9	75.52	12.41
69	15	177.9	45.02	11.63
70	20	191.9	81.34	18.19

Tableau 19 : Valeurs moyennes de LP B-chol. concernant les femmes des groupes A^{-}_{1} et A^{-}_{2}.

e. *En fonction de LP A-chol./LP B chol. (figure 27)*

Dans la population témoin, le rapport diminue quand l'âge augmente dans les deux populations, masculine et féminine.

Dans le groupe des hyperlipidémiques, ce rapport augmente avec l'âge pour les sujets masculins et diminue avec l'âge pour les sujets féminins.

Dans le groupe des sujets à risque, il n'y a pas de corrélation entre la variation du rapport et l'âge des sujets.

Dans le groupe des athéromateux, le rapport augmente avec l'âge pour les sujets masculins. On trouve une variation statistiquement significative de ce rapport entre sujets athéromateux et sujets témoins ou à risque entre 20 et 29 ans ($P < 0,02$), entre 30 et 39 ans ($P < 0,002$), entre 40 et 49 ans ($P < 0,05$), entre 50 et 59 ans ($P < 0,005$).

Au-dessus de 60 ans, le rapport des sujets atteints rejoint celui des sujets sains.

Dans la population féminine, la variation du rapport entre sujets témoins et sujets atteints n'est statistiquement significative qu'au-dessous de 50 ans ($P < 0,02$).

./.

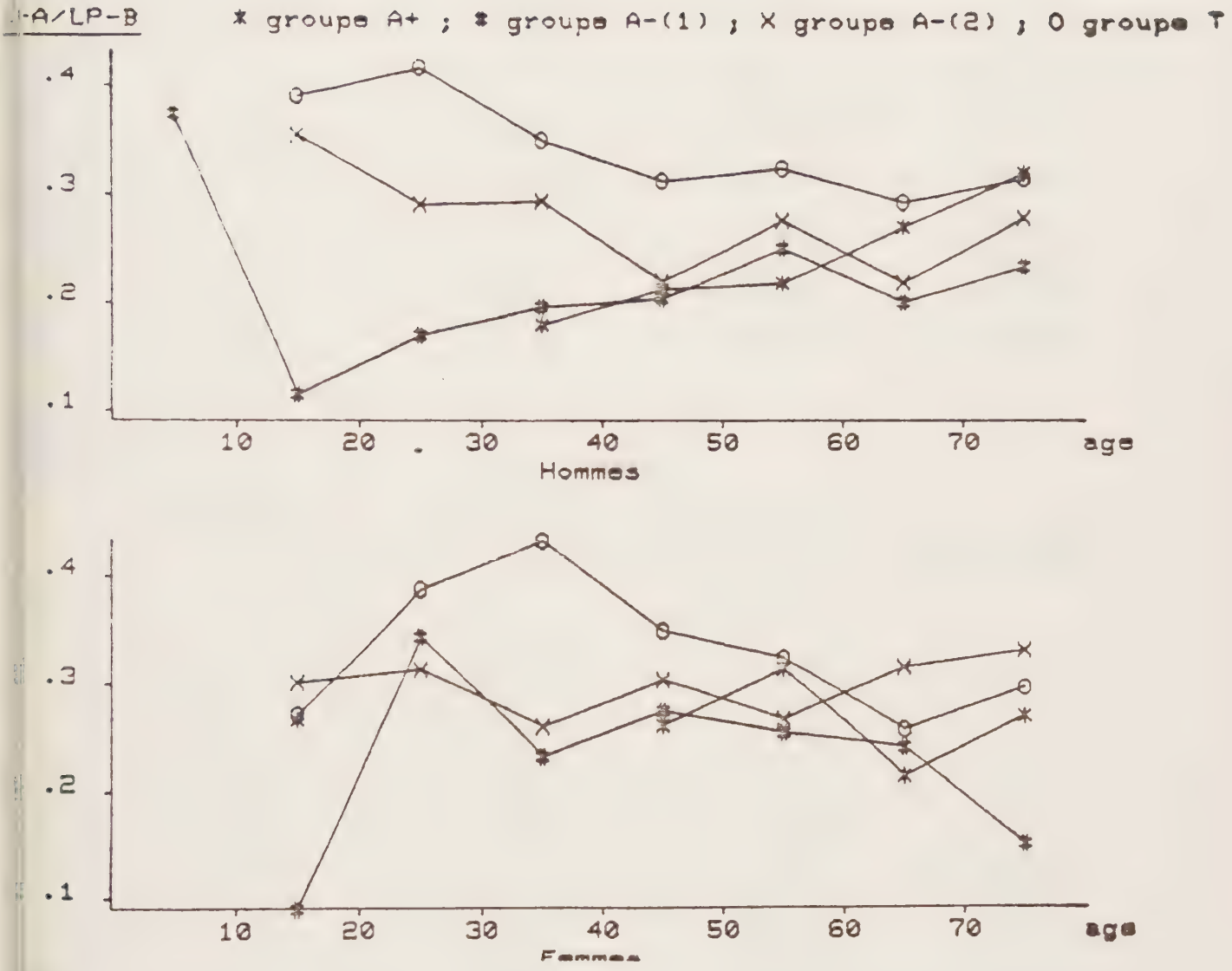


Figure 27 : Variations de LP A-chol./LP B-chol. en fonction de l'âge dans les groupes A^-_1, A^-_2, A^+ et T.

./.

RT LP-A/LP-B
S
E T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	1	.3897	0	0
29	11	.418	.208	6.25E-2
39	11	.3496	.1719	5.176E-2
49	11	.3125	.1797	5.469E-2
59	14	.3242	.1484	4.004E-2
69	8	.293	.1182	4.199E-2
70	20	.3145	.1201	2.637E-2

RT LP-A/LP-B
S
E A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	0	0	0	0
29	0	0	0	0
39	6	.1797	7.813E-2	3.125E-2
49	38	.2129	7.813E-2	1.367E-2
59	59	.2188	8.789E-2	1.172E-2
69	45	.2715	.1152	1.758E-2
0	42	.3203	.1836	2.93E-2

Tableau 20 : Valeurs moyennes de LP A-chol./LP B-chol. conernant les hommes des groupes A^+ et T. (E-2 signifie 10^{-2}).

TRT LP-A/LP-B
S
E A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	1	.3721	0	0
19	1	.1143	0	0
29	6	.168	3.516E-2	1.465E-2
39	18	.1953	8.984E-2	2.148E-2
49	14	.2031	7.52E-2	1.953E-2
59	5	.251	7.91E-2	3.516E-2
69	2	.1992	6.543E-2	4.688E-2
70	4	.2334	6.641E-2	3.32E-2

TRT LP-A/LP-B
S
E A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	5	.3535	.1543	7.031E-2
29	8	.291	.1367	4.883E-2
39	22	.2949	.1445	3.125E-2
49	19	.2207	.1152	2.734E-2
59	33	.2773	.1211	2.148E-2
69	10	.2188	7.617E-2	2.344E-2
70	12	.2793	.1445	4.102E-2

Tableau 21 : Valeurs moyennes de LP A-chol./LP B-chol. concernant les hommes des groupes $\bar{A}_1$ *et* $\bar{A}_2$.

RT LP-A/LP-B
S
E T

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	4	.2715	4.297E-2	2.148E-2
29	22	.3387	.1356	4.004E-2
39	17	.4336	.208	5.078E-2
49	17	.3516	.124	3.027E-2
59	13	.3252	.1484	4.102E-2
69	2	.2568	7.129E-2	4.981E-2
70	16	.2969	9.18E-2	2.246E-2

RT LP-A/LP-B
S
E A+

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
0	0	0	0	0
19	1	.2676	0	0
29	0	0	0	0
39	0	0	0	0
49	4	.2617	5.078E-2	2.539E-2
59	8	.3145	.1504	5.469E-2
69	26	.2148	8.789E-2	1.758E-2
70	38	.2695	9.375E-2	1.563E-2

Tableau 22 : Valeurs moyennes de LP A-chol./LP B-chol. concernant les femmes des groupes T et A^+.

RT LP-A/LP-B
S
E A-(1)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
)	0	0	0	0
19	1	9.131E-2	0	0
29	10	.3462	.189	5.957E-2
39	7	.2329	.1177	4.443E-2
49	9	.2754	7.129E-2	2.393E-2
59	11	.2544	.1367	4.102E-2
69	9	.2402	.1079	3.613E-2
70	2	.1514	2.051E-2	1.465E-3

RT LP-A/LP-B
S
E A-(2)

	NOMBRES	MOYENNES	ECARTS-TYPES	ECARTS-TYPES DES MOYENNES
3	0	0	0	0
19	6	.3027	9.57E-2	3.906E-2
29	16	.3145	.1074	2.734E-2
39	16	.2593	9.766E-3	2.539E-2
49	17	.3047	.166	4.102E-2
59	37	.2676	.1172	1.953E-2
69	15	.3164	7.227E-2	1.953E-2
70	20	.332	.1875	4.102E-2

Tableau 23 : Valeurs moyennes de LP A-chol./LP B-chol. concernant les femmes des groupes $\bar{A}_1$ et $\bar{A}_2$.

4. *Etude distinguant différentes pathologies au sein des groupes A^- et A^+*

Dans cette étude, nous ne prenons en considération que les sujets présentant une pathologie isolée : hyperlipidémie, diabète ou hypertension.

Dans chaque pathologie, nous comparerons, entre sujets A^- et A^+, les valeurs des paramètres : cholestérol total, LP A-chol., LP B-chol. et LP A-chol./LP B-chol.

a. *Le diabète (figures 28-29)*

Cette pathologie concerne 56 sujets dont 33 hommes et 23 femmes. Parmi ces diabétiques, 14 hommes et 5 femmes présentent des manifestations cliniques d'athérosclérose. Nous notons que l'atteinte athéromateuse survient avant 50 ans chez l'homme et après 50 ans chez la femme.

Les triglycérides (figure 28) varient peu entre sujets A^+ et A^-.

Le cholestérol total n'est pas discriminatif entre sujets A^+ et A^-.

La valeur de LP B-chol. est un peu plus élevée chez les sujets A^+ sauf pour les sujets masculins et féminins entre 50 et 60 ans.

Les valeurs de LP A-chol. diminuent avec l'âge chez les hommes mais on ne distingue pas les sujets A^+ des A^-.

Les variations du rapport reflètent celles de LP A-chol.

./.

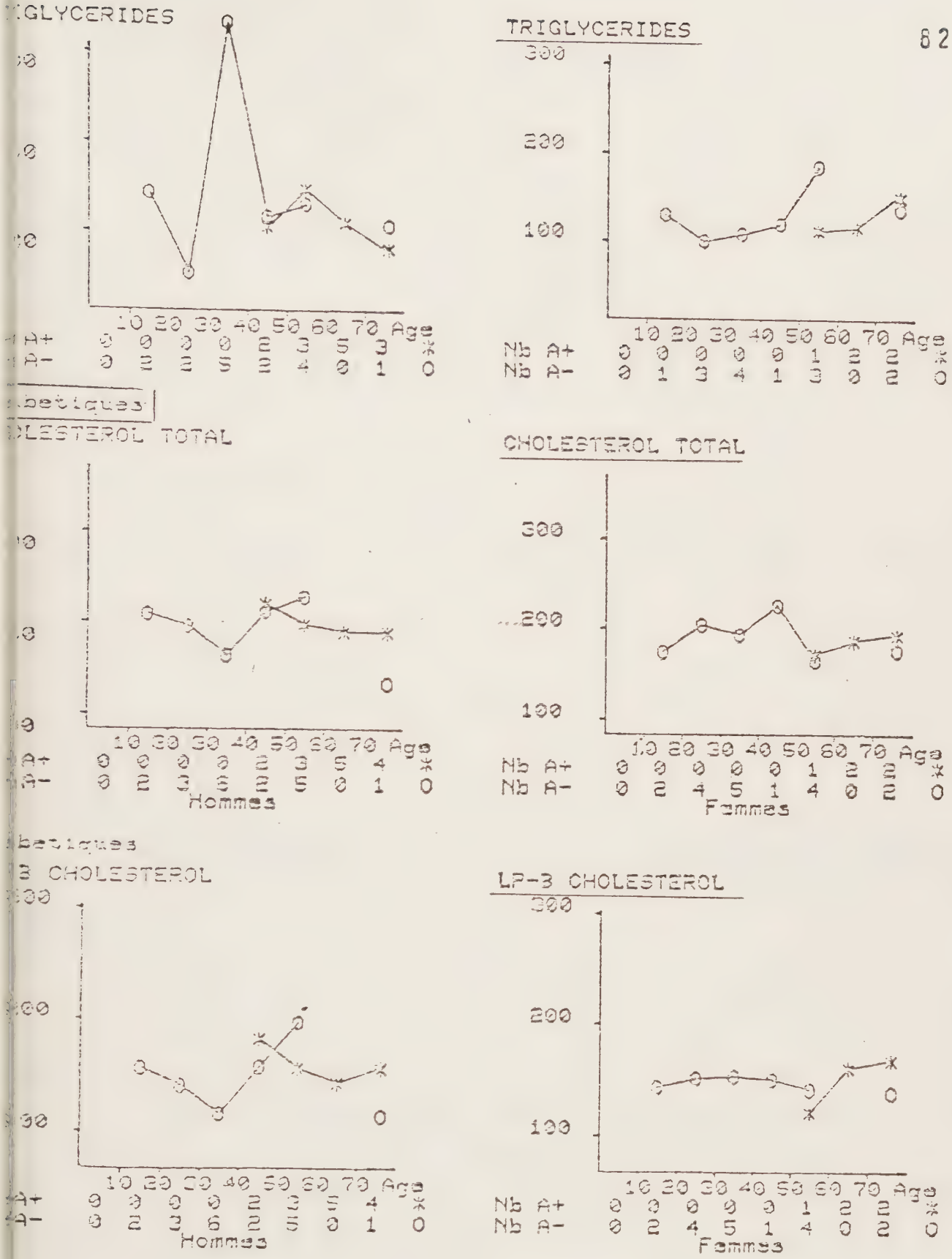


Figure 28 : Variations des triglycérides, cholestérol total et LP B-chol. concernant les diabétiques athéromateux et non athéromateux.

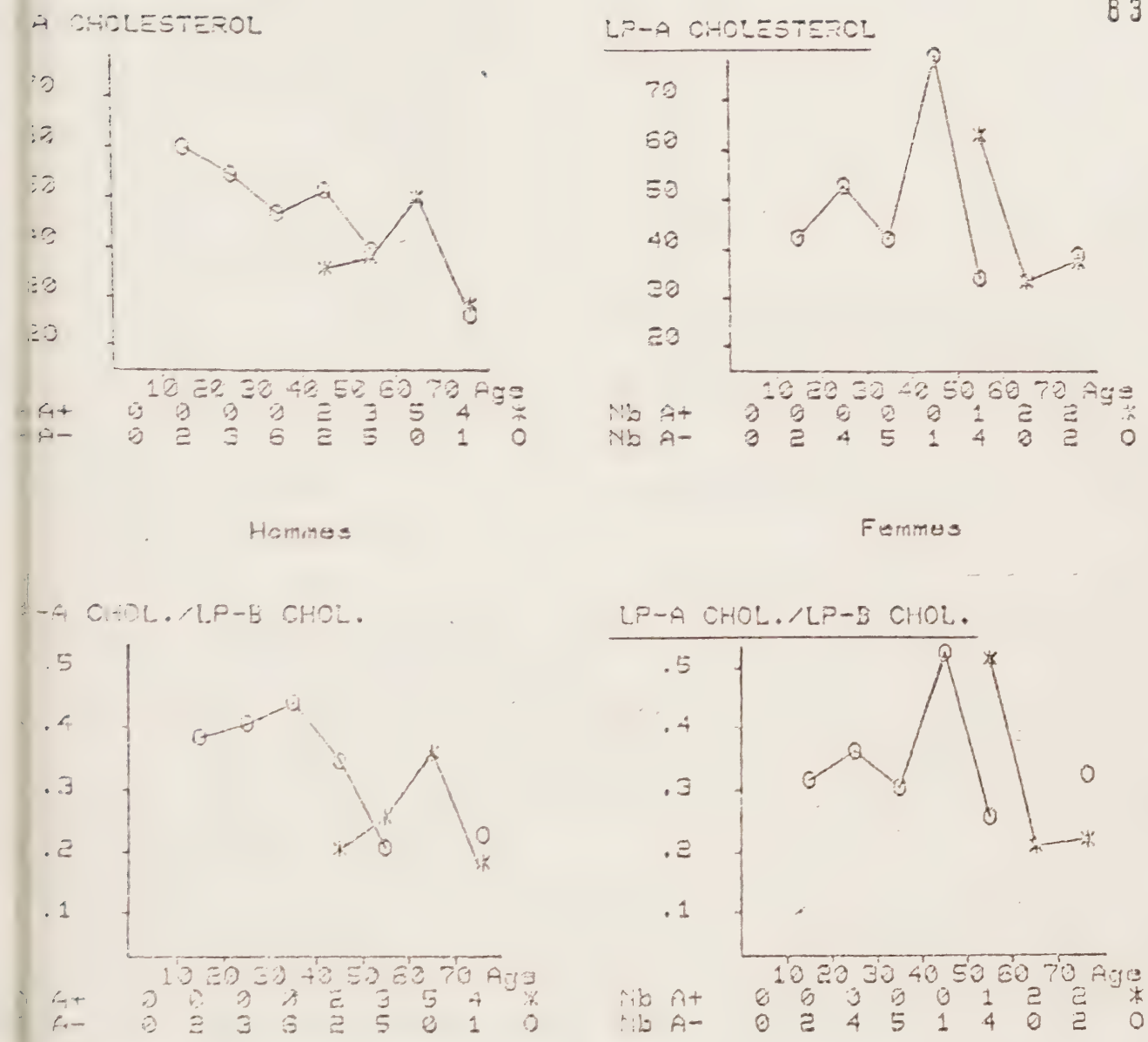


Figure 29 : Variations de LP A-chol. et LP A-chol./LP B-chol. concernant les diabétiques athéromateux et non-athéromateux.

b. L'hypertension (figures 30-31)

L'hypertension touche 91 sujets dont 40 hommes et 51 femmes. Les manifestations cliniques d'athérosclérose, qui apparaissent avant 50 ans dans les deux sexes, concernent 38 de ces sujets.

La valeur des triglycérides ne varie que très peu en fonction de l'âge si l'on excepte la valeur de 230 mg/dl concernant 3 sujets masculins entre 50 et 60 ans.

Chez l'homme, la valeur moyenne du cholestérol total varie dans chaque tranche d'âge en oscillant autour de la valeur de 200 mg/dl. On ne note que peu de différence entre sujets A^- et A^+.

Les femmes hypertendues montrent une légère augmentation du cholestérol total en fonction de l'âge et peu de différence entre sujets atteints et non atteints. Les valeurs des sujets A^+ étant plutôt inférieures à celles des sujets A^-.

Les variations de LP B-chol. donnent une courbe superposable à celle concernant les variations du cholestérol total. On note que la valeur de LP B-chol. des sujets atteints ne dépasse celle des sujets non atteints que pour la tranche d'âge de 50 à 60 ans et dans les deux sexes.

Chez l'homme, la valeur de LP A-chol. reste entre 40 et 50 mg/dl, quels que soient l'âge et le degré d'atteinte athéromateuse.

Chez la femme, par contre, on note une augmentation de la valeur de LP A-chol. en fonction de l'âge et les valeurs des sujets atteints restent inférieures à celles des sujets non atteints.

Le rapport LP A-chol./LP B-chol. n'a pas de valeur discriminatoire chez l'homme.

Chez la femme, on note quel que soit l'âge un rapport inférieur pour les sujets athéromateux.

./.

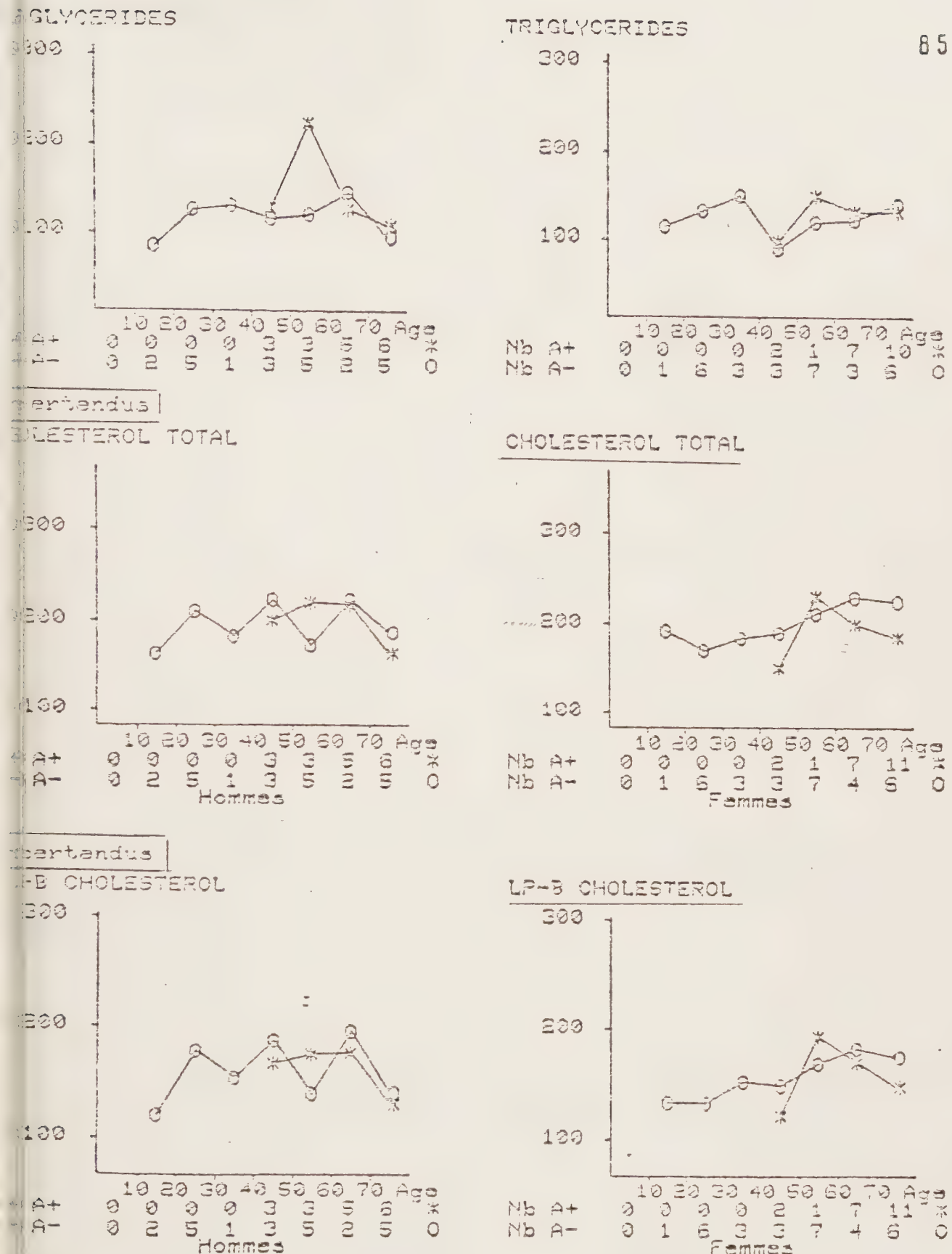
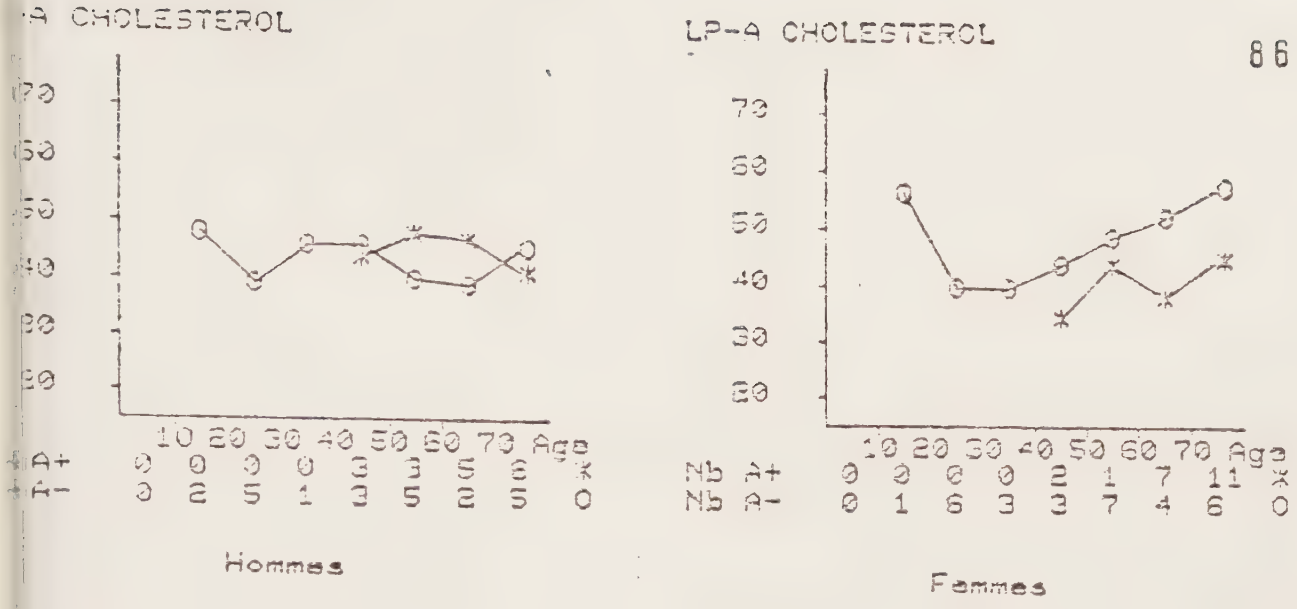


Figure 30 : Variations des triglycérides, cholestérol total et LP B-chol. concernant les hypertendus athéromateux et non athéromateux.



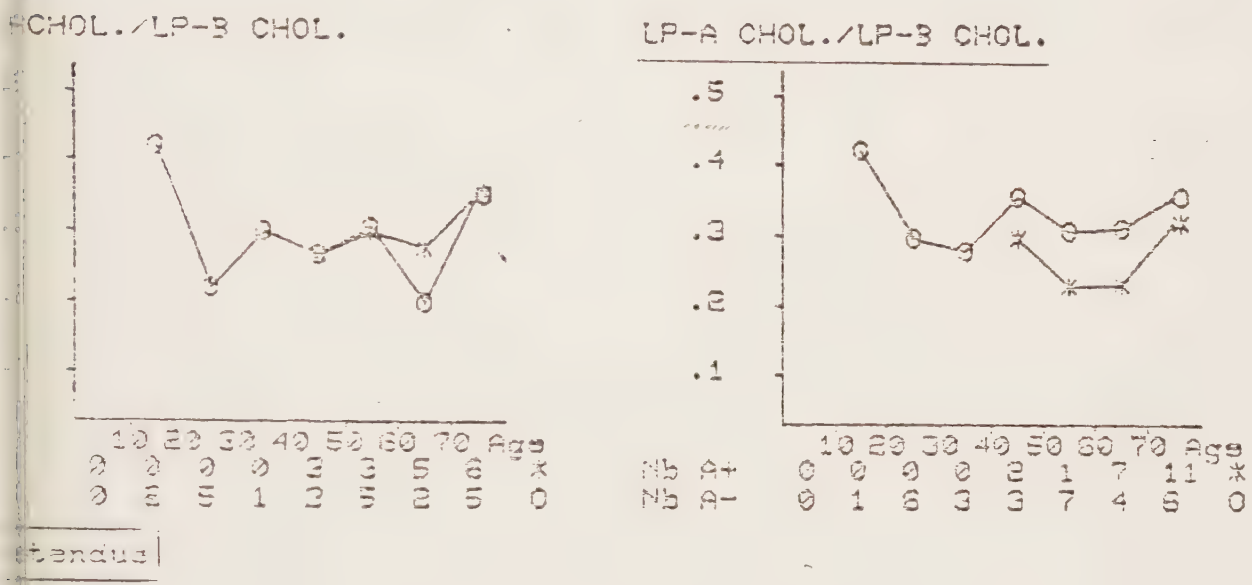


Figure 31 : *Variations de LP A-chol. et LP A-chol./LP B-chol. concernant les hypertendus athéromateux et non athéromateux.*

c. L'hyperlipidémie (figures 32-33)

Cette pathologie concerne 151 sujets présentant un cholestérol supérieur à 250 mg/dl et,ou des triglycérides supérieurs à 150 mg/dl.

Cette population se compose de 94 hommes et 57 femmes. Parmi eux, 51 présentent des manifestations cliniques d'athérosclérose qui apparaissent avant 40 ans chez l'homme et après 50 ans chez la femme.

Les triglycérides peuvent atteindre des valeurs importantes chez les sujets A^{+} masculins : plus de 500 mg/dl entre 40 et 50 ans.

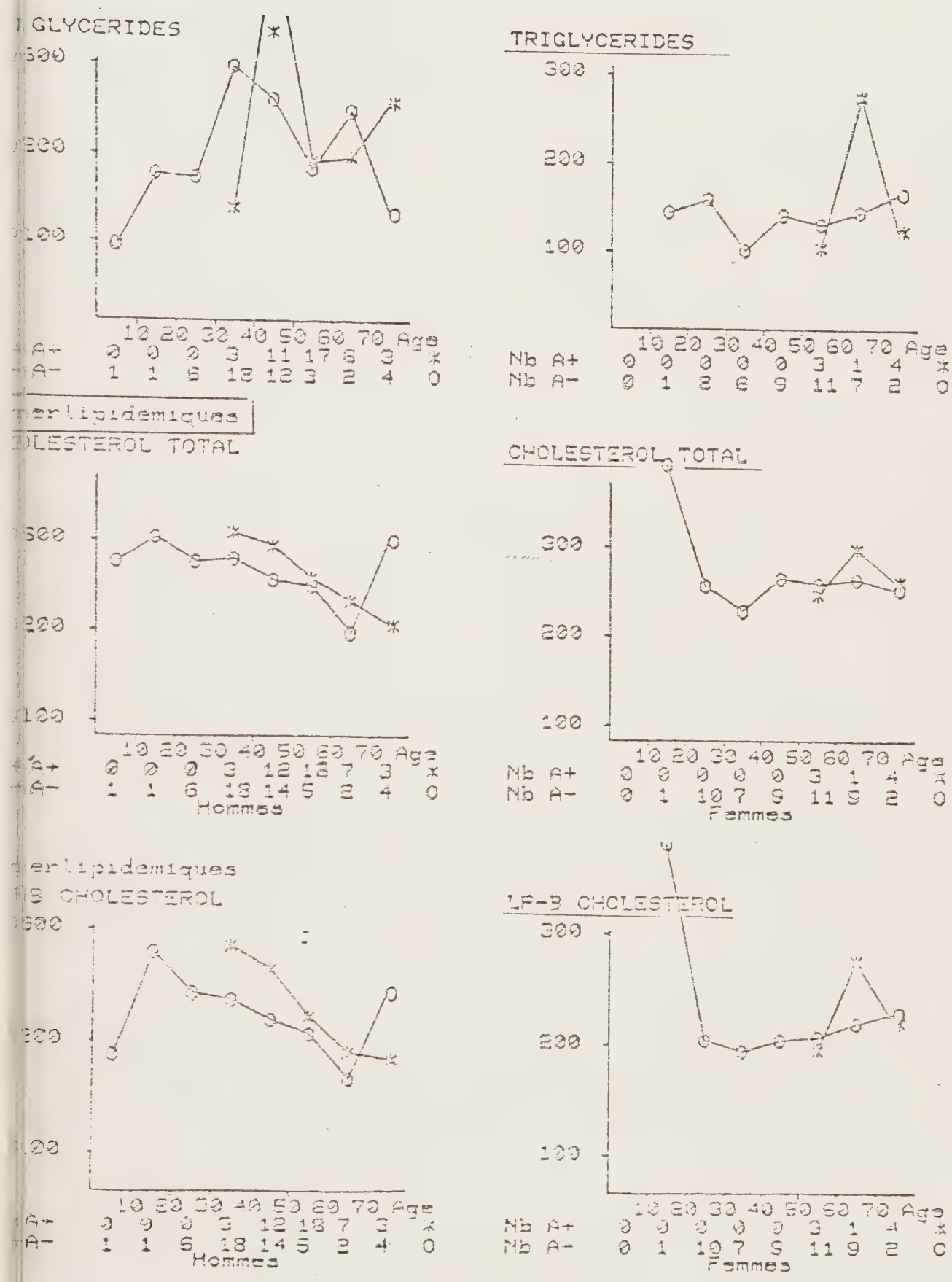


Figure 32 : Variations des triglycérides, cholestérol total et LP B-chol. concernant les hyperlipidémiques athéromateux et non-athéromateux.

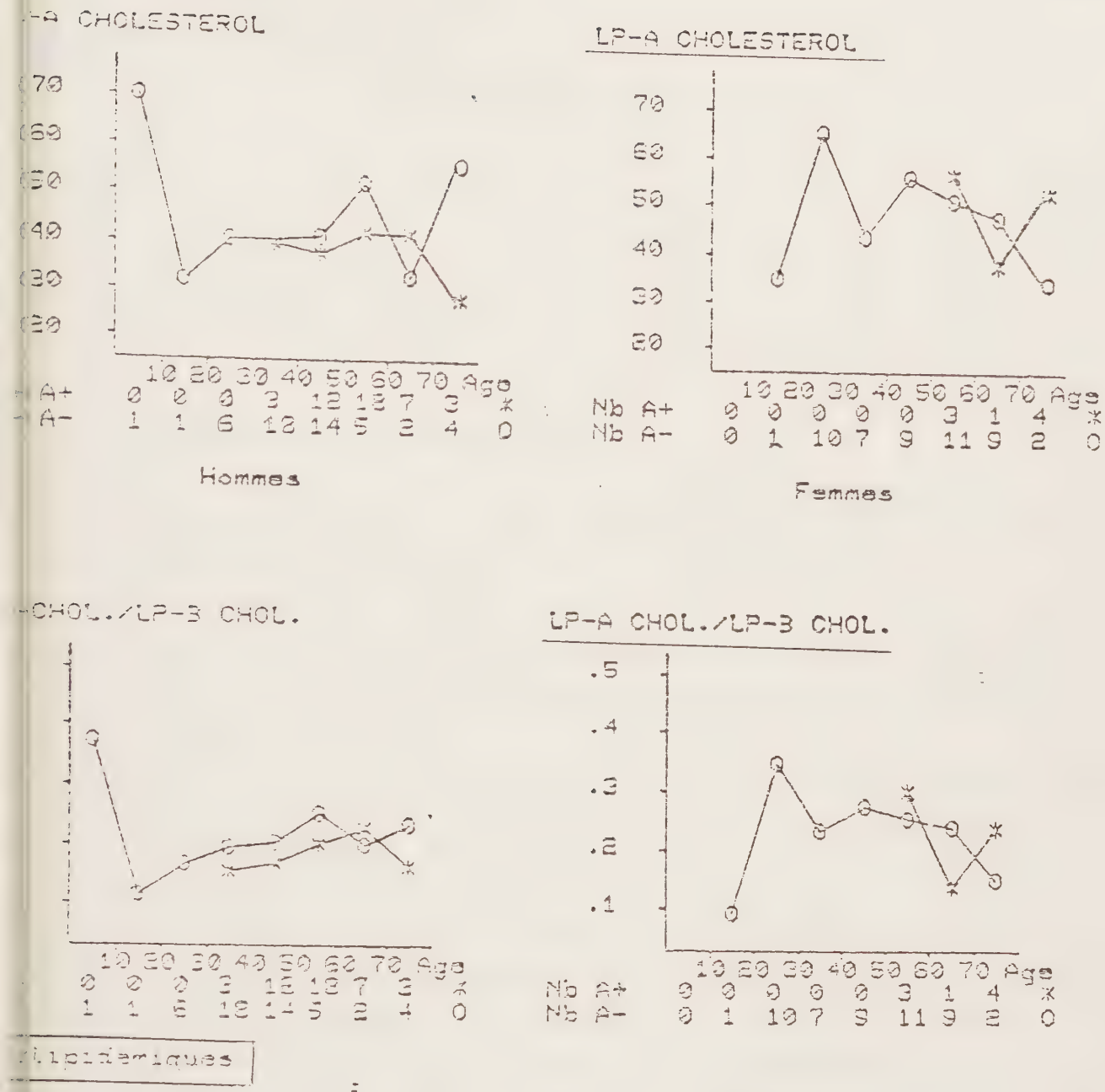


Figure 33 : *Variations de la LP A-chol. et LP A-chol./LP B-chol. concernant les hyperlipidémiques athéromateux et non-athéromateux.*

DISCUSSION

I. ETUDE CONCERNANT L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

1. En fonction du cholestérol total

La valeur de 330 mg/dl constatée pour le 95ème percentile de notre population est aussi la valeur trouvée par L.A. CARLSON et al. [67] pour le 95ème percentile d'une population de 157 sujets sains.

Dans les 5 derniers percentiles de notre distribution, on compte 36 % de sujets athéromateux dont l'âge moyen est 58 ans ; dans les 5 premiers percentiles, les athéromateux représentent 38 % des sujets et leur âge moyen est 68 ans.

Le pourcentage de gens atteints étant identique dans les 2 groupes, nous sommes tentés de conclure, ainsi que le montrent les travaux de J.L. GOLSTEIN et al. [5], que le taux de cholestérol total n'est pas un facteur discriminatoire vis-à-vis de l'athérosclérose.

Mais il le devient quand on introduit le facteur âge. Nous constatons, en effet, que l'atteinte athéromateuse est retardée de 10 ans quand le taux de cholestérol est très faible.

J. ERIKSEN et al. [68] montrent que le cholestérol est plus élevé chez les sujets présentant un angiogramme pathologique que chez les témoins et trouvent une corrélation entre ce taux de cholestérol et l'âge.

L'atteinte est également corrélée à l'accumulation des facteurs de risque. L'association à l'hypertension et au diabète est en effet plus fréquente chez les sujets atteints à 58 ans que chez ceux atteints à 68 ans.

./.

Une étude similaire, faite par J. CORNFIELD [31] montre que les sujets appartenant aux 5 % supérieurs (cholestérol > 301 mg/dl) présentent un risque coronarien 4,8 fois supérieur à celui des sujets appartenant aux 5 % inférieurs : quand on associe l'hypertension, le risque est multiplié par 23,4.

Les sujets appartenant aux 5 % inférieurs ont un taux moyen de LP A-chol. égal à 34 mg/dl et de LP B-chol. égal à 107 mg/dl. Peut-on conclure que ces sujets sont athéromateux parce qu'ils ont un taux faible de LP A-chol. et qu'ils ont atteint l'âge de 68 ans avant de manifester leur athérosclérose grâce à un taux faible de LP B-chol.

2. En fonction de LP B-chol.

Parmi les sujets appartenant aux 5 % supérieurs de la distribution de LP B-chol., 82 % sont des sujets précédemment étudiés et appartenant aux 5 % supérieurs de la distribution du cholestérol total (CT > 330 mg/dl) ; les 18 % restants ont un taux de cholestérol moyen de 310 mg/dl. Le taux de LP A-chol. de ces sujets a une valeur moyenne de 44 mg/dl (valeur médiane de l'ensemble de la population). Il semble donc que plus le cholestérol est élevé, plus il est pris en charge par la fraction LP B-chol. Nous retrouvons cette notion dans les travaux de CASTELLI et al. [27]

Parmi les sujets appartenant aux 5 % inférieurs de la distribution de LP B-chol., 56 % appartiennent aux 5 % inférieurs de la distribution du cholestérol (CT < 144 mg/dl); les 44 % restants ont un taux de cholestérol moyen de 165 mg/dl. Ces résultats confirment que la variation de LP B-chol. reste parallèle à celle du cholestérol total.

38 % des sujets appartenant aux 5 % inférieurs sont des témoins, donc des sujets qui semblent protégés par un faible taux de LP B-chol. Leur taux de LP A-chol. est égal à 54,5 mg/dl et est donc peu différent de la norme établie pour notre population, soit 50,5 mg/dl.

./.

Dans les 5 % supérieurs de la distribution, on compte 38,5 % de sujets athéromateux, dont l'âge moyen est 54 ans ; dans les 5 % inférieurs, on compte 28 % de sujets athéromateux dont l'âge moyen est 72 ans.

La distribution de LP B-chol. permet donc de noter que les sujets atteints sont plus nombreux quand LP B-chol. dépasse la valeur de 287 mg/dl que quand cette valeur reste inférieure à 105,5 mg/dl. De plus, l'atteinte athéromateuse est retardée de 18 ans quand le taux de LP B-chol. reste très faible.

Cette relative protection (atteinte retardée) semble dépendre du taux faible de LP B-chol. plutôt que du taux de LP A-chol., dont la valeur moyenne (40 mg/dl) est inférieure à celle établie pour notre population témoin (50,5 mg/dl).

Si l'on compare la valeur discriminatoire de LP B-chol. à celle du cholestérol total dont il suit de près la variation, il semble que LP B-chol. soit plus significatif et que le risque soit multiplié par 1,3 quand LP B-chol. passe d'une valeur inférieure à 105,5 mg/dl à une valeur supérieure à 287 mg/dl.

Dans l'étude de Framingham, CASTELLI [49] observe les taux de cholestérol et de lipoprotéines pendant 4 ans avant la survenue d'une maladie coronarienne. Il constate que le cholestérol est plus discriminatoire que LP B-Chol. pour les hommes de tout âge et pour les femmes de moins de 50 ans.

3. En fonction de LP A-chol.

En identifiant les 39 sujets dont la valeur de LP A-chol. est inférieure à 25,5 mg/dl, nous trouvons 8 témoins, 12 sujets atteints et 19 sujets à risque.

Parmi les 8 témoins, les 4 sujets dont l'âge dépasse 70 ans ont une valeur moyenne de LP B-chol. égale à 152 mg/dl. Cette valeur faible de lipoprotéines athérogènes explique peut-être que ces sujets aient atteint cet âge sans manifestation athéromateuse malgré le faible taux de leurs lipoprotéines non athérogènes.

./.

Pour les 4 sujets dont l'âge est inférieur à 30 ans, la valeur moyenne de LP B-chol. est de 158 mg/dl.

En supposant que les 4 sujets âgés avaient les mêmes taux de LP A-chol. et LP B-chol. à l'âge de 30 ans, peut-on conclure que les 4 sujets jeunes ont peu de chance d'avoir une atteinte athéromateuse, malgré le taux faible de LP A.

Les 12 sujets atteints (A^+) ont une moyenne d'âge supérieure à 70 ans et un taux de LP B-chol. égal à 157 mg/dl.

Les 19 sujets à risque (A^-) ont une moyenne d'âge de 46 ans et un taux de LP B-chol. égal à 211 mg/dl.

Il semble donc que les sujets A^+ aient atteint l'âge de 70 ans pour manifester une atteinte athéromateuse grâce à leur faible taux de lipoprotéines athérogènes. On peut penser que les sujets A^- n'atteindront peut être pas cet âge pour manifester une atteinte, vu le taux élevé de leur LP B-chol.

Dans l'étude de Framingham, CASTELLI [49] montre, après avoir observé 492 sujets pendant 14 ans, que le développement d'une maladie coronarienne est plus fréquent chez les sujets qui avaient au départ un taux de cholestérol élevé. Il précise que l'atteinte athéromateuse est corrélée aux antécédents lipidémiques.

L'identification des sujets dont le taux de LP A-chol. dépasse 77 mg/dl nous permet de constater la forte proportion de sujets féminins qui représentent 74 % de ce groupe.

Ce résultat rejoindrait ceux des auteurs qui trouvent un taux de LP A-chol. systématiquement plus élevé chez les sujets féminins, quel que soit l'âge [67].

Dans les 5 % supérieurs de la distribution, on compte 20,5 % de sujets athéromateux dont l'âge moyen est 69 ans ; dans les 5 % inférieurs, on compte 30,8 % de sujets athéromateux dont l'âge moyen est 71 ans.

./.

LP A-chol. n'apparaît donc pas dans cette étude comme un paramètre discriminatoire de la maladie athéromateuse vis-à-vis de l'âge.

Dans les 5 % supérieurs, les sujets atteints ont une valeur moyenne de LP B-chol. égale à 228,5 mg/dl alors que le reste du groupe présente une valeur moyenne de 182 mg/dl. Il semble donc qu'à valeurs de LP A-chol. comparables, c'est une valeur élevée de LP B-chol. qui détermine la présence de l'atteinte athéromateuse.

Dans les 5 % inférieurs, les sujets atteints ont une valeur moyenne de LP B-chol. égale à 154 mg/dl, le reste du groupe présente une valeur moyenne de 189,5 mg/dl.

Il semble donc que le faible taux de LP A-chol. soit ici responsable de l'atteinte athéromateuse.

Nous rappelons que les âges moyens de ces 2 groupes comparés sont 69 et 71 ans. Peut-on conclure que LP A-chol. reste un paramtère discriminatoire pour les sujets très âgés.

Il ressort de ces résultats que LP A-chol. a un pouvoir athérogène quand le taux est très faible face à un taux de LP B-chol. normal, mais n'a aucun pouvoir protecteur à taux très élevé face à un taux élevé de LP B-chol.

Nous sommes donc là en contradiction avec les études qui ont prouvé le rôle protecteur et anti-risque de LP A-chol. [81,75]

4. *En fonction de LP A-chol./LP B.chol.*

A priori, ce rapport, que nous avons appelé indice d'athérogénicité, est inquiétant quand il est faible.

Mais, en identifiant les sujets pour lesquels ce rapport est inférieur à 0,12, nous constatons que les risques diffèrent suivant la participation de LP A-chol. et LP B-chol. à cette valeur.

./.

En effet, pour les sujets dont seul LP B-chol. est très élevé, et LP A-chol. est normal, nous trouvons 66 % de sujets atteints ; parmi les sujets dont LP A-chol. est très bas, 12,5 % sont athéromateux.

Dans le groupe des sujets dont LP B-chol. est très élevé et LP A-chol. très bas, 20 % sont athéromateux. Parmi ceux dont les valeurs de LP B-chol. et LP A-chol. restent dans la norme, 33 % sont athéromateux.

On voit donc qu'à valeur de rapport comparable, c'est un taux élevé de LP B-chol. qui est plus souvent responsable de l'atteinte athéromateuse. Cette notion existe dans les travaux d'AVOGARO et al. [19]

Nous rappelons ici les travaux de H F. HOFF [18] *montrant que la concentration en Apo B-chol. de l'interstitium intimal est directement liée à la concentration plasmatique de LDL et constituerait le fondement de l'athérogenèse.*

L'identification des sujets dont le rapport dépasse 0,56 permet de dénombrer 54 % de sujets témoins et 20 % de sujets atteints.

Les sujets atteints ont une moyenne d'âge de 75 ans. Leurs taux moyens de LP A-chol. et LP B-chol. sont respectivement 75,5 mg/dl et 114,25 mg/dl. Il semble donc que pour ces sujets, la maladie athéromateuse ait évolué indépendamment du taux de lipides sériques (cholestérol total moyen : 187,75 mg/dl) et que la répartition favorable du cholestérol total entre les fractions LP A-chol. et LP B-chol. les ait protégés suffisamment longtemps avant que la maladie ne se manifeste cliniquement.

On dénombre 20,5 % de sujets atteints dans les 5 % supérieurs, ayant un âge moyen de 75 ans, et 46 % de sujets atteints dans les 5 % inférieurs, ayant un âge moyen de 55 ans.

Il semble donc que le risque athéromateux soit multiplié par 2,2 quand le rapport passe d'une valeur supérieure à 0,57 à une valeur inférieure à 0,12 ; du même coup, l'atteinte athéromateuse survient 20 ans plus tôt.

./.

CONCLUSION

Cette première exploitation des résultats, étudiant la répartition de l'ensemble de la population permet de mettre en évidence l'importance de l'âge dans l'apparition des manifestations cliniques de l'athérosclérose, maladie de la sénescence.

Parmi les paramètres du bilan lipidique, LP B-chol. apparaît plus discriminatoire que le cholestérol aux âges moyens de la population.

Pour les sujets âgés, LP A-chol. semble plus discriminatoire que LP B-chol.

Le rapport LP A-chol./LP B-chol. reflète le pouvoir discriminatoire de LP B-chol.

II. ETUDE CONCERNANT LES SUJETS A^+, A^-, T

Dans cette étude, nous avons distingué les sujets témoins, les sujets atteints et les sujets présentant une hyperlipidémie isolée ou associée à d'autres facteurs de risque.

La distinction d'âge et de sexe n'interviendra que dans l'étude suivante.

Le cholestérol total reste un paramètre permettant de distinguer les sujets témoins des sujets atteints. En effet, si dans la population témoin, seuls 5 % des sujets (soient 8) ont un taux supérieur à 250 mg/dl, cette valeur est dépassée par 20 % des sujets A^+ (soient 53 sujets).

Mais il n'est pas discriminatoire vis-à-vis de l'atteinte athéromateuse, puisque les hyperlipidémiques purs ont des taux supérieurs à ceux des sujets atteints.

./.

Le taux de LP A-chol. permet de distinguer les sujets athéromateux par les valeurs inférieures à celles des autres sujets. Pour ces autres sujets, ce n'est que pour des valeurs se situant entre 35 et 60 mg/dl que le paramètre LP A-chol. nous permet de distinguer les sujets témoins des sujets hyperlipidémiques purs et des sujets présentant d'autres facteurs de risque.

Le taux de LP B-chol. se répartit entre les 4 groupes de façon identique à celle du cholestérol total, les courbes obtenues étant superposables.

Ce paramètre nous permet de distinguer, de même, les sujets atteints des sujets témoins. Les valeurs concernant les hyperlipidémiques purs restent plus élevées que celles des sujets atteints.

Le rapport LP A-chol./LP B-chol. est plus favorable pour les sujets témoins que pour les autres. Les valeurs concernant les sujets hyperlipidémiques purs restent inférieures à celles des sujets atteints.

Dans cette étude où nous n'avons tenu compte ni de l'âge ni du sexe, et où nous avons isolé les sujets présentant une hyperlipidémie isolée, nous constatons que les paramètres LP A-chol., LP B-chol. et cholestérol total permettent encore de distinguer les sujets atteints des sujets témoins.

A propos de la consommation tabagique, il ressort de notre étude que les gros fumeurs sont beaucoup plus nombreux parmi les sujets présentant des manifestations cliniques d'athérosclérose. Dans notre population, le risque est multiplié par 2 quand la consommation passe de 5 à 30 cigarettes par jour.

Ces résultats rejoignent ceux de C. BAIN et al. [71] selon lesquels il existe une corrélation positive entre la consommation de tabac et la survenue de la maladie coronarienne. Leurs travaux montrent que le risque d'athérosclérose est multiplié par 1,2 pour les fumeurs de moins de 20 cigarettes et par 2,3 pour les sujets fumant entre 20 et 40 cigarettes par jour.

./.

La consommation alcoolique n'est pas un facteur de risque corrélé à l'apparition de manifestations clinique d'athérosclérose. Les travaux de G. RICCI et al. [72] confirment cette corrélation négative entre la consommation en alcool et la survenue d'insuffisance coronarienne.

J.J. BARBORIAK et al. [78] suggèrent que l'effet retard de l'alcool sur la maladie coronarienne est partiellement expliqué par l'élévation du taux sérique des HDL.

L'étude de la surcharge pondérale ne peut être considérée comme un paramètre discriminatoire entre sujets athéromateux et non athéromateux. On note en outre que la proportion de sujets obèses est beaucoup plus importante parmi les sujets à risque.

L'hypothèse selon laquelle le taux de LP A-chol. diminue quand la surcharge pondérale augmente [19] n'est pas contredite dans notre étude en ce qui concerne les sujets hyperlipidémiques (A^-_1) et les sujets à risque (A^-_2), mais elle est contredite pour les sujets atteints (A^+) et les sujets témoins (T).

L'hyperuricémie n'est pas non plus un facteur à prendre en considération dans l'apparition de manifestations cliniques d'athérosclérose. Les résultats de la littérature, à propos de ce paramètre, sont contradictoires. A. JOUVE et al. [73] considèrent l'hyperuricémie comme plus fréquente chez les sujets atteints d'athérosclérose coronarienne sténosante que chez les sujets d'âge identique, mais cliniquement indemnes de la maladie coronarienne. D'autres auteurs [50] se contentent d'observer que cette affection accompagne souvent l'hyperlipidémie, le diabète et l'hypertension.

./.

III. ETUDE CONCERNANT LES SUJETS A^+, A^- ET T EN TENANT COMPTE DE L'AGE ET DU SEXE

1. Variation des triglycérides

Au sein de la population féminine, les triglycérides ne représentent pas un paramètre discriminatoire, ni en fonction de l'âge, ni en fonction du degré d'atteinte athéromateuse.

Entre sujets masculins et féminins, nous retrouvons la notion qui se dégage des études de L.A. CARLSON et al. [67], selon laquelle les valeurs des sujets masculins restent supérieures à celles des sujets féminins et se rejoignent au-dessus de 70 ans.

Parmi les sujets masculins présentant un taux très élevé de triglycérides (plus de 250 mg/dl), 75 % consomment plus de 25 g d'alcool par jour. Ces résultats illustrent la participation de l'alcool dans la synthèse des triglycérides [41]. Parmi ces sujets consommant plus de 25 g d'alcool par jour et présentant un taux de triglycérides supérieur à 250 mg/dl, 16 % sont diabétiques. La participation du diabète est donc moindre que celle de l'alcool dans cette dyslipidémie.

Pour en revenir à la valeur discriminatoire des triglycérides dans la population masculine, nous reconnaîtrons sa valeur, seulement pour distinguer les sujets athéromateux des sujets sains.

J. ERIKSEN et al. [68] qui trouvent des taux de triglycérides plus élevés chez les sujets présentant un angiogramme pathologique, trouvent également une corrélation positive avec l'âge uniquement dans la population masculine.

./.

2. Variations du cholestérol

En fonction de l'âge, la variation du cholestérol total, au sein de notre population, rejoint celle de l'étude de L.A. CARLSON [67] où le cholestérol, après 40 ans, augmente chez les femmes et diminue chez les hommes.

Ces mêmes variations sont observées dans l'étude du LRCPEG [74], mais, pour ses auteurs, la transition a lieu après 50 ans.

En fonction du risque d'athérosclérose, le cholestérol total reste un paramètre discriminatoire uniquement pour la population masculine au-dessous de 60 ans. Peut-on alors interpréter la survenue précoce (entre 30 et 40 ans) d'une insuffisance coronarienne par le taux élevé de cholestérol (270 mg/dl) et la survenue tardive (au-dessus de 70 ans) de cette même affection par un taux relativement bas de cholestérol (200 mg/dl).

En comparant ces résultats à ceux de la première étude concernant la distribution de l'ensemble de la population en fonction du cholestérol total, il semble que les facteurs âge et sexe permettent des interprétations différentes. Si, pour l'ensemble de la population, le cholestérol total n'est pas un paramètre discriminatoire, il le devient pour certaines tranches d'âge de la population masculine.

3. Variations de LP A-chol.

Comme dans l'étude de L.A CARLSON [67], le taux de LP A-chol. est, en moyenne, plus élevé chez les sujets féminins que chez les sujets masculins dans la population témoin, quel que soit l'âge.

Les variations entre sujets atteints et non atteints sont faibles, mais les taux de LP A-chol. restent inférieurs pour les sujets athéromateux.

Nous avions déjà mis en évidence le faible pouvoir discriminatoire du paramètre LP A-chol. dans l'étude de l'ensemble de la population quand on introduit le facteur âge, ce pouvoir discriminatoire apparaît plus net dans certaines tranches d'âge (entre 30 et 40 ans, entre 50 et 60 ans). Ce type de constatation a été faite dans une étude [75] sur l'action protectrice de LP A-chol. vis-à-vis de l'infarctus.

./.

4. Variations de LP B-chol.

Le facteur âge intervient dans la population féminine : la valeur de LP B-chol. augmente en effet avec l'âge. Au-dessus de 50 ans, les valeurs concernant les sujets féminins sont supérieures à celles des sujets masculins. Ces résultats concordent avec ceux de L.A. CARLSON [67]. AVOGARO et al. [76], par contre, ne trouvent aucune corrélation entre le taux de LP B-chol. et l'âge ou le sexe.

Si, dans l'étude concernant l'ensemble de la population, le facteur LP B-chol. semblait avoir une valeur discriminatoire certaine, dans cette étude qui tient compte de l'âge et du sexe, cette valeur discriminatoire ne concerne plus que les sujets masculins au-dessous de 60 ans.

5. Variations de LP A-chol./LP B-chol.

La valeur discriminatoire du rapport n'est retenue qu'au-dessous de 60 ans pour les hommes et au-dessous de 50 ans pour les femmes.

Nous rejoignons les résultats obtenus dans l'étude de l'ensemble de la population. En effet, aux âges avancés, les manifestations cliniques de l'athérosclérose peuvent être accompagnées d'un rapport LP A-chol/LP B-chol. élevé.

Il ressort donc de cette étude que l'"indice d'athérogénicité" ne reflète pas de façon suffisante le risque d'athérosclérose. Le risque est en fait plus directement lié aux numérateur et dénominateur de ce rapport.

IV. ETUDE DISTINGUANT DIFFERENTES PATHOLOGIES AU SEIN DES GROUPES A^+ ET A^-

En augmentant les critères de sélection de nos groupes de sujets, nous en diminuons l'effectif. Les résultats de cette étude souffrent donc d'une insuffisance d'effectif.

./.

1. Le diabète

A propos du diabète, aucun des paramètres étudiés ne représente un paramètre discriminatoire entre sujets A^+ et A-.

L'association hyperlipidémie et perturbation de la glycorégulation ne semble pas obligatoire. Les données de la littérature concernant la fréquence des hyperlipidémies chez les diabétiques sont très diverses. Pour certains auteurs [69], un diabétique sur 3 ou 4 est porteur d'une anomalie lipidique. Dans notre étude, ce rapport est de 1 sur 5. Ces résultats impliquent que diabète et lipides interviennent pour leur propre compte dans le risque d'athérogenèse.

Il faut noter qu'il s'agit de diabétiques pour la plupart traités.

2. L'hypertension

Dans notre population d'hypertendus, 7 % présentent un trouble du métabolisme lipidique. Les hypertendus ont donc une faible tendance à avoir un taux de lipides élevé. Ceci a été constaté par ALBRINK et al. [70] dans une étude concernant des hypertendus athéromateux et non athéromateux. Dans cette étude, le taux de triglycérides apparaît comme le meilleur paramètre discriminatoire pour distingueur sujets atteints et non atteints. Dans notre étude, ce n'est pas le cas, mais nous constatons que les hypertendus hyperlipidémiques le sont à cause d'un taux élevé de triglycérides et non pas de cholestérol.

Dans notre étude, le seul paramètre qui puisse être considéré comme paramètre discriminatoire est le taux de LP A-chol. au sein de la population féminine.

./.

3. *L'hyperlipidémie*

A propos de l'hyperlipidémie isolée, nous notons, comme dans la première étude, que la variation de LP B-chol. est le reflet de celle du cholestérol total. Dans la population masculine, le risque d'athérosclérose semble bien lié à un taux élevé de LP B-chol. et un taux bas de LP A-chl.

Quand l'hyperlipidémie est le seul facteur de risque, il apparaît que la distribution du cholestérol entre lipoprotéines athérogènes et non athérogènes a une bonne valeur discriminatoire vis-à-vis des manifestations cliniques de l'athérosclérose.

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR ELISABETH SCHOTTER

CONCLUSIONS

L'évaluation du risque athérogène est rendue complexe par l'intrication des nombreux facteurs étiologiques de la maladie athéromateuse.

Des études épidémiologiques ont montré qu'indépendamment d'autres facteurs de risques associés, la répartttion du cholestérol plasmatique restait un facteur dominant.

Des différentes études étiopathogéniques, il ressort qu'une fraction précise de ce cholestérol plasmatique (Apo B-cholestérol) est directement liée au développement de la lésion athéromateuse.

Notre travail a donc consisté à chercher une corrélation entre les données cliniques de l'atteinte athéromateuse et le taux circulant des différentes fractions (Apo A-cholestérol, Apo B-cholestérol) du cholestérol plasmatique, au niveau d'une population hospitalière de 780 sujets.

Le dosage du cholestérol total nous permet de constater que l'athérosclérose, maladie de la sénescence, peut se manifester à l'âge moyen de 68 ans avec un taux très faible de cholestérol total (< 144 mg/dl).

.../...

Quand elle se manifeste 10 ans plus tôt, elle est accompagnée d'un taux très élevé de cholestérol total (> 330 mg/dl) et d'autres facteurs de risque tels que le diabète et l'hypertension.

La distinction de sexe permet de noter que le cholestérol total, après 40 ans, augmente chez la femme et diminue chez l'homme, tandis que le risque athérogène augmente avec l'âge dans les deux sexes.

Le dosage de la fraction Apo B-cholestérol montre que plus le cholestérol total est élevé, plus il est pris en charge par cette fraction. Le risque athérogène apparaît directement lié à l'élévation du taux d'Apo B-cholestérol. Ce risque est retardé de 18 ans pour les sujets ayant un taux très faible de LPB-cholestérol.

Le paramètre Apo A-cholestérol est lié au risque athérogène quand sa valeur est très faible. Mais quand sa valeur est élevée, nous ne retrouvons pas la notion du facteur anti-risque prêtée par certains auteurs. Les sujets semblent en effet davantage protégés par un taux faible d'Apo B-cholestérol que par un taux élevé d'Apo A-cholestérol.

L'étude de quelques facteurs de risques secondaires nous permet de conclure, à propos de la consommation tabagique, que le risque athérogène est multiplié par deux quand la consommation passe de 5 à 30 cigarettes par jour. La consommation alcoolique, parcontre, n'est pas corrélée à l'apparition de manifestations cliniques d'athérosclérose. La surcharge pondérale ne peut être considérée comme un facteur discriminatoire entre sujets athéromateux et non athéromateux. L'hyperuricémie n'est pas plus fréquemment rencontrée chez les sujets atteints et les sujets à risque que chez les sujets témoins.

.../...

L'étude de sujets présentant de façon isolée une hyperlipidémie, un diabète, une hypertension, montre que ces facteurs interviennent pour leur propre compte dans le risque athérogène.

L'étude de ces 780 dossiers, qui s'inscrit dans un projet plus vaste d'étude épidémiologique longitudinale, nous permet d'apprécier la spécificité du test biologique que nous avons utilisé.

Ce test nous permettra-t-il une approche plus exacte du risque athérogène en évaluant un paramètre qui, à travers les dernières études étiopathogéniques de l'athérosclérose, apparaît comme un facteur important ?

Le Président de la Thèse :

Vu et permis d'imprimer

DIJON, le 30 octobre 1979

Le Doyen

BIBLIOGRAPHIE

1- *Statistiques annuelles des causes médicales de décès.*
Inserm. - n° 12 bis (1976)

2- *KANNEL W.B., CASTELLI W.P., GORDON T. et al.*
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease.
Ann. Intern. Med. 74 - 1-12 (1971)

3- *CARLSON L.A., BÖTTIGER L.E.*
Ischeemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospective study.
Lancet - 1 : 865 (1972)

4- *CRANER K., PAULIN S., WERKÖ L.*
Coronary angiographic Findings in Correlation with Age, Body weight, blood pressure, Serum lipids and Smoking habits.
Circulation, vol. XXXIII, 888-900, June (1966)

5- *SALEL A.F., FONG A., ZELIS R., MILLER R.R., BORHANI N.O., MASON D.T.*
Correlation of risk factors with arteriographically documented Severity of Atherosclerosis.
The new England Journal of Medicine - 296 : 1447-1470 (1977)

6- *TRACY R.E., TOCA V.*
Relation ship of raised atherosclerotic Lesions to fatty streaks in 19 location-race groups.
Atherosclerosis 21 - 21.36 (1975)

./.

7- ARMSTRONG M.L.

Intimal thickening in normocholesterolemic rhesus monkeys fed low supplements of dietary cholesterol.

Circulation Res. - April 34, p. 447 (1974)

8- HOLLANDER W., KIRKPATRICK B., PADDOCK J., COLOMBO M., NAGRAJ S., PRUSTY S.

Studies on their progression and regression of coronary on peripheral atherosclerosis in the cynomolgus monkey.

Experimental and Molecular Pathology - 30, 55-73, (1979).

9- FOX T.C.

A case of xanthelasma multiplex.

Lancet - 2 : 668-670 (1879)

10- GOLDSTEIN J.L., BROWN M.S.

The low density lipoprotein pathway and its relation in atherosclerosis.

Ann. Rev. Biochem. 46 : 897-930 (1977)

11- DAWBER T.R., MORE F.E., MANN J.V.

Coronary heart disease in the Framingham study.

Ann. J. Public Health 47 (suppl. 4) : 4-24 (1957)

12- GOLDSTEIN J.L., HAZZARD W.R., SCHRODT H.G., BIERMAN E.L., MOTULSKY A.F.

Hyperlipidemia in coronary heart disease : lipid levels in 500 survivors of myocardial infartion.

J. Clin. Invest. 52 : 1553-1577 (1973)

13- MURRAY R.G., TWEDDEL A., THIRD J.L., HUTTON I., HILLIS W.S., LORIMER A.R., LAWRIE T.D.

Relation between extent of coronary artery disease and severity of hyperlipoproteinaemia.

British Heart Journal, 37, 1205-1209 (1975)

./.

14- SMITH E.B., SLATER R.S.

Relationship between low density lipoprotein in aortic intima and serum lipid levels.

The Lancet. February 26, p. 469 (1972)

15- SMITH E.B., MASSIE J.B., ALEXANDER K.M.

The release of an immobilized lipoprotein fraction from atherosclerotic lesions by incubation with plasmin.

Atherosclerosis 25 : 71-84 (1976)

16- GOLDSTEIN J.L., BROWN M.D.

Lipoprotein receptors, cholesterol metabolism and atherosclerosis.

Arch. Pathol. 99 : 181-184 (1975)

17- ROSS R., GLOMSET J.A.

Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell.

Science 180 : 1332-1339 (1973)

18- HOFF H.F., GAUBATZ J.W., GOTTO A.M.

Apo B concentration in the normal human aorta.

Biochemical and biophysical research communications. Vol. 85, n° 4, 1424-1430 (1978).

19- AVOGARO P., BITTOLO BON G., CAZZOLATO G., QUINCI G.B., BELUSSI F.

Plasma levels of apolipoprotein A_I and apolipoprotein B in human atherosclerosis.

Artery 4 - 85-94 (1978)

20- MILLER G.J., MILLER N.E.

Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischeemic heart disease.

Lancet - 1 : 16-19 (1975)

21- BERG K., BORRESEN A.L., DAHLEN G.

Serum high density lipoprotein and atherosclerotic heart disease.

Lancet p. 499 (1976)

./.

22- GORDON T., CASTELLI W.P., HJORTLAND M.C., KANNEL W.B., DAWBER T.R.

High density lipoprotein as a protective factor against Coronary Heart Disease.

The American Journal of Medicine. Vol. 62 - p. 707-714 - May (1977)

23- JENKINS P.J., HARPER R.W., NESTEL I.J.

Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration

British Medical Journal. 2, 388-391 (1978).

24- KANNEL W.B., DAWBER T.R., FRIEDMAN G.D., GLEMON W.F., Mc NAMARA P.M.

Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids and predictors of coronary heart disease.

Ann. Intern. Medicine - 61 : 888 (1964)

25- WILHELMSEN L., WEDEL H. and TIBBLIN G.

Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease.

Circulation 48 : 950 (1973)

26- EPSTEIN F.H.

Hyperglycemia, a risk factor in coronary heart disease.

Circulation 36 : 609 (1967).

27- KANNEL W.B., CASTELLI W.P., Mc NAMARA P.M.

The coronary profile : 12 years follow up in the Framingham study.

J. Occup. Med. 9 : 611 (1967)

28- DOYLE J.T., DAWBER T.R., KANNEL W.S., KINCH S.H., KAHN H.A.

The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease. The second report of the combined experience of the Albany NY and Framingham, Mess, studies.

J. Amer. Med. Ass. 198 : 886 (1964).

29- KANNEL W.B., CASTELLI W.P., Mc NAMARA P.M.

Cigarette smoking and risk of coronary heart disease. Epidemiologic clues to pathogenis.

The Framingham study. National Cancer Institute Monograph - 28 : 9 (1968)

./.

30- PASCAL M., WULFERT E.

Evaluation of a new precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholestérol : precipitation of LP B associated cholesterol in the concanavalin A

(sous presse)

31- CORNFIELD J.

Joint dependance of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and Systolic blood pressure : a discriminant fonction analysis.

Fed. Proc. 21(4) Part 2 (1962)

32- ALAUPOVIC P., Mc CONATHY W.J.

Composition of human plasma lipoprotein.

Biochim. Biophys. Acta 260 : 689-707 (1972)

33- BRUNZELL J.D., CHAIT A., BIERMAN E.L.

Pathophysiology of lipoprotein transport.

Metabolism Vol. 27 - nº 9 September (1978)

34- GETZ G.S.

The synthesis and metabolism of the lipoproteins implicated in atherosclerosis.

Artery 5(4) : 330-345 (1979)

35- STANLEY P., CHARTRAND C., DAVIGNON A.

Acquired aortic stemosis in a twelve-year-old girl with xanthomatosis.

The nex england journal of Medicine.

36- GLANGEAUD M.C., EISENBERG S., OLIVECRONER T.

Very low density lipoprotein, dissocation of apolipoprotein C during lipoprotein lipase induced lipolysis.

Biochim. Biophys. Acta 486 : 23-35 (1977)

37- EISENBERG S.

Lipoprotein metabolism and hyperlipidemias.

Atherosclerosis reviews - vol. 1 - 23-59 (1976)

./.

38- OLEFSKY J.M., FARQUHAR J.W., REAVEN G.M.

Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia

Ann. J. Med. 57 : 551-560 (1974)

39- BRUNZELL J.D., BIERMAN E.L.

Plasma triglyceride and insulin in familial hypertriglyceridemia.

Ann. Intern. Med. 87 : 198-199 (1977)

40- HAZZARD W.R., BRUNZELL J.D., NOTTER D.T. et al.

Estrogens and triglyceride transport - Increase endogenous production as the mecanism for the hypertriglyceridemia of oral contraceptive therapy in endocrinology.

Int. Cong. of Endocrinology - Amsterdam Exerpta Medica. pp 1006-1012 (1973)

41- LIEBER G.S.

Effects of ethanol upon lipid metabolism

Lipids - 9 : 103-116 (1974)

42- CARLSON L.A., BÖTTIGER L.E.

Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglyceride and cholesterol.

Lancet 1 : 865-868 (1972).

43- SAUTEN R.J., WILLIS P.W., FAJANS S.S.

Atherosclerosis in diabete mellitus. Correlations with serum lipid levels, adiposity and serum insulin level.

Arch. Intern. Med. 130 : 833-843 (1972)

44- LASSER N.L., BURUS B., SOLAR S.

Type III hyperlipoproteinemia secondary to hypothyroidism.

Atherosclerosis III - Berlin - Springer Verlag - p. 621-625 (1974).

45- PYKÄLISTÖ O.J., GOLDBERG A., BRUNZELL J.D.

Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroïdism.

J. Clin. Endocrinal Metab. 43 : 549-558 (1976)

./.

46- PYKÄLISTÖ O.J., SMITH P.H., BRUNZELL J.D.

Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabete and obesity on basel and diet induced activity.

J. Clin. Invest. 56 : 1108-1117 (1975)

47- RISSANEN A.M., NIKKILÄ E.A.

Coronary artery disease and its risk factors in families young men with engina factories and in controls.

British Heart Journal 39 : 875-883 (1976)

48- SCHETTLER G.

Factors that modify aggravate and prevent the atheromatous process.

Adv. Exp. Med. Biol. Vol. 16 B Chapter 3 - 77-92 (1971)

49- KANNEL W.B., CASTELLI W.P., GORDON T., Mc NAMARA P.M.

The Framingham study : serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease.

Annuals of internal Medicine - Vol. 74 N° 1 (1971)

50- WERYNSKA J., PRZYBYLSKA

Etude des troubles du métabolisme lipidique dans la goutte

"R" - n° 34, VI, 6. 601-605 (1976)

51- MORGAN ROTH J., LEVY R.I., FREDERICKSON D.S.

The biochemical clinical and genetic features of type III hyperlipoproteinemia.

Ann. Intern. Med. 82 : 158-174 (1975)

52- ALAUPOVIC P. and al.

Endocrine and metabolic factors.

Adv. Exp. Med. Biol. Vol. 16 B (1971)

53- STOUT R.W.

Relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis.

Atherosclerosis, 27 1-13 (1977)

.../...

54- SEELY S.

Possible reasons for the comparatively high resistance of women to heart disease.

American Heart Journal - Volume 91 - Number 3 - March (1976)

55- MOORE R.B., LONG J.M., MATTS J.P., AMPLATZ K., VARLO R.L., BUCHWALD H., and the Posch Group.

Plasma lipoproteins and coronary arteriography in subjects in the programm on the surgical control of the hyperlipidemias.

Atherosclerosis - 32 : 101-119 (1979)

56- RICHARD J.L., DUCIMETIERE P.

Incidence et évaluation du risque de la maladie coronarienne.

Arch. Mal. Coeur - n° 5 - pp 531 à 540 (1977)

57- GORDON T., CASTELLI W.P.

Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons.

Jama - Vol. 238 N° 6 - Aug. 8 (1977)

58- TURNBRIDGE W.M.G.

Lipide profiles and cardiovascular disease in the whickham area with particular reference to thyroïd failure.

Clinical Endocrinology 7, 495-508 (1977)

59- OLIVER M.F.

Hormones and atherosclerosis.

Atherosclerosis III G. Schattler - Springer Verlag (1974).

60- WAHLQUIST A.L., FIDGE N.H., LÖMAS F.

Lipoprotein composition in hypothyroïdism

Clinica Chimica Acta - 77 : 269-274 (1977)

61- OLSSON A.G., EKELUND L.G., CARLSON L.A.

Studies in asymptomatic primary hyperlipidemia.

Acta Med. Scend. Vol. 198 pp 53-73 (1975)

./.

62- BERG. K.A.

A new serum type system in men : the Lp system.

Acta path. microbio. Scend 59 369 (1963)

63- BERG K.

The Lp System

Ser. Hematol. 1-III (1968)

64- HAZZARD W.R., GOLDSTEIN J.L., SCHROTT A.G. et al.

Hyperlipidemia in coronary heart disease -III- Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction.

J. Clin. Invest. 52 : 1569-1577 (1973).

65- AVOGARO P., CAZZOLATO G., TARONI G.C., BELUSSI F.

HDL - cholesterol, apolipoproteins A_I and B.

Atherosclerosis - 31 85-91 (1978)

66- FRIEDWALD W.T., LEVY R.I., FREDERICKSON D.S.

Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifugation.

Clin. Chem. 18 (6) 499-502 (1972).

67- CARLSON L.A., ERICSON M.

Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Studies in healthy men and women.

Atherosclerosis, 21 - 417-433 (1975).

68- ERIKSEN J., SKREDE S.

Serum lipids and latent coronary insufficiency.

Scend. J. Clin. Lab. Invest. 37, 243-250 (1977).

69- GUY-GRAND B., BIGORIE B.

Lipoprotéines et diabète.

L.M.N. tome XIV nº 6 - 1867-77 (1978).

./.

70- ALBRINK M.J., MEIGS J.W., and MAN E.B.

Serum lipids, hypertension and coronary artery disease.

American Journal of Medicine - vol 31 -4-23 (1961)

71- BAIN C., HENNEKENS C.H., ROSNER B., SPEIZER F.E., JESS M.J.

Cigarette consumption and deaths from coronary heart disease.

The Lancet, may, 1087 (1978)

72- RICCI G., ANGLEICO F.

Alcohol consumption and coronary heart disease.

The Lancet, June 30, p 1404 (1979)

73- JOUVE A., GERARD R., VAGUE P., ARNOUX M.

Les troubles métaboliques dans l'athérosclérose : métabolisme des glucides et de l'acide urique.

Press. Med. 74 - 1665-1670 (1966)

74- THE LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM EPIDEMIOLOGY COMMITEE

Plasma lipid distributions in selected North American populations.

The lipid research Clinics Program Prevalance Study. Circulation. Vol 60, nº 2, August - p 427-439 (1979).

75- IKPENDU C., ONONOGBU

Comparison of high density lipoprotein and serum cholesterol levels in a european and african community.

Atherosclerosis, 34 - 49-52 (1979)

76- AVOGARO P., CAZZOLATO G., BITTOLO BON G., QUICI G.B. and CHINELLO M.

HDL-cholesterol, apolipoproteins A_1 and B - Age and Index body weight.

Atherosclerosis 31 - 85-91 (1978).

77- BITTOLO BON G., CAZZOLATO G., QUINCI G.B., BELUSSI F.

Plasma levels of apolipoproteins A_1 and apolipoprotein B in human atherosclerosis.

Artery 4 (4) - 385-394 (1978).

./.

78- BARBORIAK J.J.,ANDERSON A.J., HOFFMAN R.G.

Inter-relationship between coronary artery occlusion, high density lipoprotein cholesterol and alcohol intake.

J. Lab. Clin. Med. 348-353 August (1979)

79- MISHKEL M.A., CROWTHER S.M.

Hypothyroïdism, an important cause of reversible hyperlipidemia.

Clin. Chim. Acta 74 : 139-151 (1977)

80- SPRITZ N., MISHKEL M.A.

Effects of dietary fats and plasma lipids and lipoproteins - an hypothesis for the lipid lowering effect of unsatured fatty acids.

J. Clin. Invest. 48 : 78-86 (1969)

81- CASTELLI W.P., DOYLE J.P., GORDON T. et al.

HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease.

Lancet 1 : 16-19 (1975)

82- ANDERSON J.M., NEEVI F.O., DIETSCHY J.M.

Rate constants for the uptake of cholestérol from various intestinal and serum lipoprotein fractions by the liver of the rat in vivo.

Biochim. Biophy. Acta 486 298-307 (1977)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET BUT DE L'ETUDE 1

1. Données épidémiologique et étiopathogéniques 1

2. But et présentation de l'étude 4

II. LIPOPROTEINES ET ATHEROSCLEROSE 5

1. Structure des lipoprotéines 5

2. Métabolisme des lipoprotéines 6

3. Physiopathologie des lipoprotéines et étiopathogénie de l'athérosclérose 9

4. Conclusion 11

METHODE

I. POPULATION ETUDIEE 12

1. Recrutement 12

2. Fiche clinique 13

a. Interrogatoire 13

b. Examen clinique 17

c. Examens paracliniques 18

3. Classification 19

a. Groupe A+ 19

b. Groupe A- 20

c. Groupe T 20

./.

II. DOSAGE DES LIPOPROTEINES 21

1. Principe 21

2. technique 21

a. Techniques actuelles 21

b. L'athérotest 22

RESULTATS

I. RESULTATS CLINIQUES 23

II. RESULTATS BIOLOGIQUES 23

1. Athérotest et ultracentrifugation 23

2. Limites de détectabilité et valeurs de référence 24

3. Technique de l'athérotest. 30

III. CONFRONTATION DES RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES 32

1. Etude de l'ensemble de la population 32

a. En fonction du cholestérol total 33

b. En fonction de LP B-cholestérol 34

c. En fonction de LP A-cholestérol 36

d. En fonction de LP A-chol./LP B-chol. 37

2. Etude des groupes A^{+}, A^{-} et T 39

a. En fonction du cholestérol total 39

b. En fonction de LP B-cholestérol 39

c. En fonction de LP A-cholestérol 39

./.

d. En fonction de LPA-chol./LPB-chol. 39
e. En fonction de la consommation tabagique 44
f. En fonction de la consommation alcoolique 45
g. En fonction de la surcharge pondérale 46
h. En fonction de l'uricémie 49

3. Etude des sujets A^+, A^- et T en fonction de l'âge et du sexe 50
a. En fonction des triglycérides 50
b. En fonction du cholestérol total 58
c. En fonction de LPA-cholestérol 64
d. En fonction de LPB-cholestérol 69
e. En fonction de LPA-chol./LPB-chol. 75

4. Etude distinguant différentes pathologies au sein des groupes A^+ et A^- 81
a. Le diabète 81
b. L'hypertension 84
c. L'hyperlipidémie 87

DISCUSSION

I. ETUDE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION 90

1. En fonction du cholestérol total 90
2. En fonction de LPB-cholestérol 91
3. En fonction de LPA-cholestérol 92
4. En fonction de LPA-chol./LPB-chol. 94

II. ETUDE CONCERNANT LES SUJETS A^+, A^- ET T. 96

./.

III. ETUDE CONCERNANT LES SUJETS A^+, A^- ET T EN TENANT COMPTE DE L'AGE ET DU SEXE 99

1. Variation des triglycérides 99

2. Variations du cholestérol 100

3. Variations de LPA-cholestérol 100

4. Variations de LPB-cholestérol 101

5. Variations de LPA-chol./LPB-chol. 101

IV. ETUDE DISTINGUANT DIFFERENTES PATHOLOGIES AU SEIN DES GROUPES A^+ ET A^- 101

1. Le diabète 102

2. L'hypertension 102

3. L'hyperlipidémie 103

CONCLUSIONS 104

BIBLIOGRAPHIE 107